Aus dem Physiologischen Institut
Abteilung für Neuro– und Sinnesphysiologie
der Universität Düsseldorf

PHYSIOLOGISCHE UND NEUROPHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR INTERAKTION KLEINER α-MOTONEURONENPOPULATIONEN MIT EINZELNEN RENSHAW–ZELLEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch–Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
DAGMAR BERGMANN–ERB
aus Solingen

Düsseldorf 1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0083

Aus dem Physiologischen Institut
Abteilung für Neuro– und Sinnesphysiologie
der Universität Düsseldorf

PHYSIOLOGISCHE UND NEUROPHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ZUR INTERAKTION KLEINER α-MOTONEURONENPOPULATIONEN MIT EINZELNEN RENSHAW–ZELLEN

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch–Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
DAGMAR BERGMANN–ERB
aus Solingen

Düsseldorf 1985

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-G. Ross

2. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Schneider

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 1. 1986

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1	**Einleitung**	1
2	**Methoden**	8
2.1	Präparation	8
2.2	Ableitbedingungen	10
2.2.1	Identifizierung der Renshaw-Zellen	11
2.3	Reizbedingungen	13
2.3.1	Aktivierung kleiner α-Motoneuronenpopulationen	13
2.3.2	Reizmuster	15
2.4	Allgemeine Auswertmethoden	17
3	**Ergebnisse**	20
3.1	Synchrone Reizung weniger α-Axone	20
3.1.1	Zeitverlauf des Entladungsindex	20
3.1.2	Statische Frequenzkennlinien	25
3.1.3	Zeitkonstanten	37
3.2	Asynchrone Reizung	42
3.2.1	Beschreibung der Entladungen	42
3.2.2	Statische Frequenzkennlinien	48
3.3	Okklusion und Bahnung	52
3.4	Einfluß von Acetylcholin-Rezeptor-Blockern	56
3.4.1	Entladingsindex (1 Hz)	58
3.4.2	Statische Frequenzkennlinien	67
3.4.3	Okklusion und Bahnung	71
3.5	Latenzen	73

4	**Diskussion**	84
4.1	Methodenkritik	84
4.2	Statische und dynamische Eigenschaften von Renshaw-Zellen	86
4.2.1	Statische Eigenschaften	86
4.2.2	Dynamische Eigenschaften	88
4.2.3	Funktionelle Bedeutung	89
4.3	Vergleich von synchroner und asynchroner Reizung	90
4.4	Aktivierung von Renshaw-Zellen durch große und kleine α-Motoneurone	92
4.5	Sicherheitsfaktor der synaptischen Erregung der Renshaw-Zellen durch α-Motoneurone	96
4.6	Erregung der Renshaw-Zellen unter Ausschluß der α-Motoneurone?	98
5	**Zusammenfassung**	102
6	**Literaturverzeichnis**	106

1. Einleitung

Die rekurrente Hemmung spinaler α-Motoneurone wird durch Interneurone vermittelt, die nach ihrem Entdecker "Renshaw-Zellen" genannt werden. Sie erhalten ihren Antrieb von rekurrenten Kollateralen der α-Motoneurone (Renshaw, 1946; Ryall et al., 1972; Haase & Vogel, 1971a); ihre Aktivität wird von segmentalen Afferenzen modifiziert (Übersicht bei Baldissera et al., 1981). Die Ausschüttung des Neurotransmitters Acetylcholin aus den Synapsen der Kollateralen bewirkt eine Erregung der Renshaw-Zellen (Eccles et al., 1954, 1956; Curtis & Eccles, 1958; Curtis & Ryall, 1966a; Übersicht bei Ryall, 1983).

Es gibt vermutlich zwei Typen von Renshaw-Zellen: die einen setzen den inhibitorischen Transmitter Glycin frei (Curtis et al., 1976), die anderen GABA (Cullheim & Kellerth, 1981). Diese Transmitter führen zur Hyperpolarisation und damit zu einer Hemmung benachbarter homonymer und synergistischer Motoneurone (Wilson et al., 1960; Eccles et al., 1961a).

Es sind immer viele α-Motoneurone durch ihre Kollateralen mit einer einzelnen Renshaw-Zelle synaptisch verbunden (Konvergenz), (Renshaw, 1946; Eccles et al., 1961b); das Axon einer Renshaw-Zelle wiederum verzweigt sich wahrscheinlich auf viele α-Motoneurone (Divergenz). Schon einzelne α-Motoneurone sind in der Lage, Renshaw-Zellen zu erregen und so rekurrente Hemmung zu bewirken (Ross et al., 1975, 1976; van Keulen, 1979, 1981); auch die Selbsthemmung einzelner α-Motoneurone über Renshaw-Zellen ist nachgewiesen (van Keulen, 1979 und zitiert in

Baldissera et al., 1981, ihre Abb. 2).

Abbildung 1 zeigt die Verschaltung von α-Motoneuronen und Renshaw-Zellen .

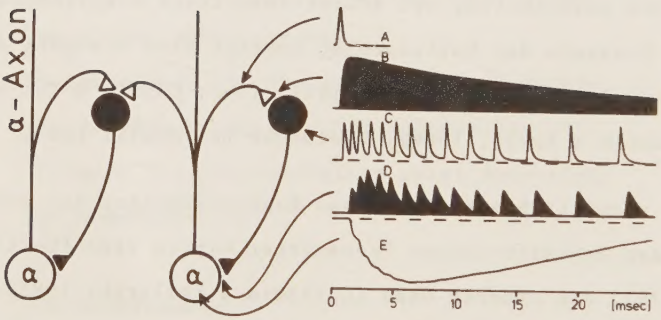


Abb. 1 Rekurrente Hemmung von α-Motoneuronen

Über rekurrente Kollateralen der Axone erreichen die Aktionspotentiale der α-Motoneurone (A) die Renshaw-Zellen und bewirken durch Freisetzung von Acetylcholin (B) eine repetierende Entladung der Renshaw-Zellen (C). Die Freisetzung von inhibitorischen Transmittern (D) führt zur Hyperpolarisation (E) desselben oder benachbarter α-Motoneurone.
Die Abb. verdeutlicht auch die Konvergenz mehrerer Motoraxone auf dieselbe Renshaw-Zelle.

(Modifiziert nach Eccles, Fatt & Koketsu, 1954)

Die Kontraktionskraft der Skelettmuskeln ist durch eine Kombination zweier Mechanismen abstufbar (Übersicht bei Freund et al., 1983):

1. Durch Änderung der Anzahl aktiver motorischer Einheiten (Rekrutierung).
2. Durch Variation der Entladungsrate bereits rekrutierter motorischer Einheiten (Frequenzmodulation).

Bei tonischen Dehnungsreflexen der Extensoren ist die Rekrutierung der dominierende Faktor für die Kraftabstufung (Denny-Brown, 1929; Adrian & Bronk, 1929; Übersicht bei Granit, 1970, S. 177).

Bei Willkürkontraktionen kann je nach Bewegungsart oder Muskeltyp der dominierende Faktor entweder Rekrutierung oder Frequenzmodulation sein (Adrian & Bronk, 1929; Bigland & Lippold, 1954; Kernell, 1973; Milner-Brown et al., 1973; Tanji & Kato, 1973; Gydikov & Kosarov, 1974; Desmedt & Godaux, 1978; Monster, 1979; Kukulka & Clamann, 1981; DeLuca et al., 1982; Bellemare et al., 1983).

Die Anzahl der rekrutierten α-Motoneurone und deren Entladungsfrequenz ist abhängig von der Summe auf sie einwirkender exzitatorischer und inhibitorischer Einflüsse (Übersicht bei Granit, 1970, S. 151 ff.).

Auf Grund der Verschaltung von α-Motoneuronen und Renshaw-Zellen (vgl. Abb. 1) kann man die rekurrente Hemmung analog einer negativen Rückkopplung ansehen. In diesem Zusammenhang kommt ihr primär die Funktion zu, sowohl die Eingangs- Ausgangsbe-

ziehung einzelner Motoneurone (Selbsthemmung), als auch diejenige einer ganzen Motoneuronenpopulation mitzubestimmen. Dies bedeutet, daß α-Motoneurone mit rekurrenter Hemmung eine flachere Eingangs-Ausgangsbeziehung haben als solche ohne rekurrente Hemmung (Haase et al., 1975; Baldissera et al., 1981). Diese Vorstellung wird durch das in der Abb. 2 wiedergegebene, regelungstechnisch konzipierte Modell der rekurrenten Inhibition, verdeutlicht. Die Betrachtungsweise schließt zwei ältere Hypothesen der rekurrenten Inhibition mit ein: die Fokussierung und Limitierung der Motoneuronaktivität (Brooks, 1959; Brooks & Wilson, 1959; Übersicht bei Granit, 1970).

Die in Abb. 2 charakterisierte Funktion der rekurrenten Hemmung ist aber nur gewährleistet, wenn die Aktivität der Renshaw-Zelle sowohl von der Erhöhung der Entladungsrate als auch von der Anzahl aktiver α-Motoneurone abhhängt.

Es gibt Experimente, die eine lineare Beziehung zwischen der Anzahl rekrutierter α-Motoneurone und der Renshaw-Zell-Aktivität zeigen (Ross et al., 1972; Hultborn et al., 1979 b). Allerdings handelt es sich hierbei um einen Spezialfall, bei dem die Renshaw-Zell-Aktivität mit der Amplitude monosynaptischer Reflexe korreliert wurde, die Aktivierung der α-Motoneurone also synchron erfolgte.

Andere Experimente, bei denen der Zusammenhang zwischen der Frequenz vieler synchron erregter α-Motoneurone und der Renshaw-Zell-Aktivität gemessen wurde, zeigen eine Sättigungscharakteristik (Cleveland, 1980; Cleveland et al., 1981; Kuschmierz, 1980).

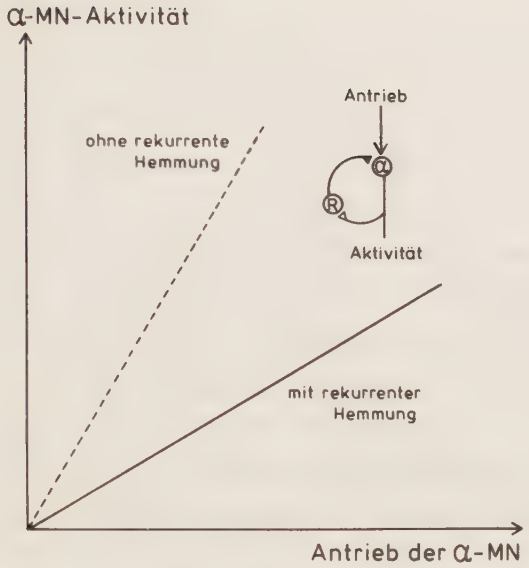


Abb. 2 Eingangs- Ausgangsbeziehungen von α-Motoneuronen unter dem Einfluß der rekurrenten Hemmung (Modell)

Die rekurrente Hemmung von α-Motoneuronen (Einsatzdiagramm) bewirkt bei gegebenem Antrieb der α-Motoneurone eine verminderte Aktivität der Motoneurone. (Modifiziert nach Hultborn et al., 1979 a)

Es ist aber nicht selbstverständlich, daß diese Antworteigenschaften der Renshaw-Zellen bei synchroner Reizung vieler Motoraxone übertragbar sind auf die Beziehung zwischen einzelnen Motoneuronen und Renshaw-Zellen. Die wenigen Experimente, bei denen der Zusammenhang zwischen der Aktivität einzelner α-Motoneurone und Renshaw-Zellen gemessen wurde, deuten jedoch auf eine Sättigungscharakteristik hin (Ross et al., 1976; van Keulen, persönl. Mitteilung).

Allerdings ist die Messung der Eingangs- Ausgangsbeziehungen von einzelnen Motoneuronen und Renshaw-Zellen technisch sehr schwierig. Ross (1976) und van Keulen (zitiert in Baldissera et al., 1981) gelang dies, indem sie einzelne α-Motoneurone intrazellulär mit verschiedenen Stromstärken reizten und damit die Renshaw-Zellen antrieben. Da bei dieser Methode mit Mikroelektroden von zwei Zellen abgeleitet wurde, die höchstens 1 mm auseinanderliegen (Cullheim & Kellerth, 1978a,b), konnte diese Beziehung nur für wenige Renshaw-Zellen bestimmt werden. Außerdem betrifft sie in erster Linie die Aktivierung von Renshaw-Zellen über große Motoneurone, da man mit der Mikroelektrode häufiger in größere Motoneurone einsticht.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb mit einer Methode gearbeitet, die sowohl die geschilderten Probleme umgeht, als auch die getrennte Variation der beiden Eingangsvariablen der Renshaw-Zellen, die Anzahl aktiver α-Motoneurone und deren Entladungsfrequenz, ermöglicht.
Dies wurde erreicht durch elektrische Reizung weniger auf eine Renshaw-Zelle konvergierender α-Axone, die in sehr dünnen Ventralwurzelfilamenten enthalten waren.

Obwohl unter diesen Bedingungen die Erregung antidrom, d.h. entgegen der natürlichen Ausbreitungsrichtung verläuft, lassen sich trotzdem zutreffende Aussagen über das Verhalten der Renshaw-Zellen machen: Die Bezeichnung "antidrom" gilt streng genommen nur für die α-Axone. Für die rekurrenten Kollateralen und die Renshaw-Zellen trifft sie nicht zu, da deren Erregung immer in natürlicher (orthodromer) Richtung verläuft.

Mit dieser Methode konnte also der Einfluß der Entladungsfrequenz weniger Motoneurone (großer und kleiner) auf die Renshaw-Zelle registriert werden, wobei die Anzahl der aktivierten Motoraxone zunächst konstant blieb.

Zur vollständigen Beschreibung des Systems ist es außerdem wichtig, die Antworteigenschaften von Renshaw-Zellen unter Reizbedingungen zu messen, die weitgehend einer physiologischen Aktivität der α-Motoneurone entsprechen. Da das Entladungsmuster mehrerer rekrutierter α-Motoneurone überwiegend asynchron ist (Taylor, 1962; Kranz & Baumgartner, 1974; Monster, 1979; Freund, 1983), wurden mehrere solcher dünnen Ventralwurzelfilamente gereizt. Die Reizfrequenzen wurden so gewählt, daß die Reizfolge dem asynchronen Entladungsmuster von mehreren tonisch aktiven α-Motoneuronen annähernd entsprach.

Ergänzende neuropharmakologische Untersuchungen mit hochwirksamen Blockern sollten den Sicherheitsfaktor der synaptischen Übertragung der rekurrenten Axon-Kollateralen auf Renshaw-Zellen bei diesem annähernd physiologischen Antrieb von Renshaw-Zellen erfassen.

2. Methoden

Das Kapitel gibt eine Übersicht über die verwendeten Präparations-, Reiz- und Auswertungsverfahren. Bei der Besprechung der Ergebnisse wird kurz auf die jeweiligen speziellen Methoden eingegangen.

2.1 Präparation

Die Experimente wurden an 30 Katzen durchgeführt, deren Körpergewicht zwischen 1,9 und 2,8 kg lag. Nach einleitender Äthernarkose wurden die Tiere tracheotomiert und atmeten im Verlauf der Präparation ein N_2O-O_2-Fluothane-Narkosegemisch (21 Vol% O_2, 78 Vol% N_2O, 1 Vol% Fluothane).
Beide Aa. carotides wurden unterbunden. Der Blutdruck wurde kontinuierlich über einen in der rechten A. carotis liegenden Katheter registriert; er betrug zwischen 80 und 150 mmHg.
Über einen Katheter in der rechten V. femoralis konnten Pharmaka sowie bei Bedarf Plasmaexpander (Rheomakrodex^R 10%, Schiwa) injiziert werden.
Für die Rückenmarkspräparation wurden zunächst beidseitig der M. longissimus dorsi und der M. multifidus spinae im Bereich L4 bis S2 der Wirbelkörper entfernt. Nach anschließender Laminektomie (operativer Zugang zum Rückenmark durch Resektion der hinteren Anteile der Wirbelbögen mit Dornfortsätzen) von L4 bis S2 und sorgfältiger Versorgung aller Muskel- und Knochenblutungen wurde die Rückenhaut aufgespannt. Die so gebildete "Wanne" wurde mit erwärmtem (ca. 37°C) Paraffinum liquidum

gefüllt, um einerseits das Gewebe vor Austrocknung zu schützen und andererseits als Isolator Kurzschlüsse während der Reizung und Ableitung zu verhindern.
Die Dura mater wurde der Länge nach aufgetrennt und unter leichtem Zug zur linken Versuchsseite (ipslateral) hin aufgespannt. Um afferente Einflüsse zu vermeiden, wurde die kontralaterale Hinterextremität so weit wie möglich denerviert und die ipsilateralen Dorsalwurzeln L6 - S2 unter Schonung der Blutgefäße intradural durchtennt. Die ipsilaterale Ventralwurzel L7 wurde kurz vor ihrem Austritt aus dem Wirbelkanal intradural durchtrennt und bis zu ihrem Austritt aus dem Rückenmark von der Pia mater freipräpariert.

Die Versuchstiere wurden nach stabiler Fixierung des Kopfes und kurzfristiger Vertiefung der Narkose (2,5 Vol% Fluothane) dezerebriert. Dazu wurde die Schädelhöhle eröffnet, der Hirnstamm zwischen den vorderen und hinteren Vierhügeln (intercolliculär) durchtrennt und die A. basilaris abgeklemmt.
Durch die Dezerebration erübrigt sich eine weitere Anästhesie, was insofern von Bedeutung ist, als Interneurone durch Anästhetika in ihrer Aktivität beeinflußt werden können (vgl. Eccles et al., 1954; Haase & van der Meulen, 1961). Untersuchungen an Renshaw-Zellen begannen frühstens 1,5 h nach Beendigung der Narkose, so daß deren Wirkung weitgehend abgeklungen war.

2.2 Ableitbedingungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit stammen von Renshaw-Zellen aus dem Rückenmarkssegment L7. Die Interneurone wurden durch elektrische Reizung von Filamenten der Ventralwurzel L7 erregt und die Aktionspotentiale extrazellulär mit Mikroelektroden abgeleitet (Abb. 3).
Als Mikroelektroden dienten Glaskapillaren mit einem Spitzendurchmesser von 1-5 µm. Sie waren mit 3 M KCl-Lösung gefüllt und hatten einen Widerstand von 1-5 MΩ. Als Referenzelektrode für die Mikroelektrode diente ein chloriertes Silberplättchen, das in die Muskulatur des rechten Hinterbeins eingenäht war.

Die Mikroelektroden wurden unter mikroskopischer Kontrolle mit einem stereotaktischen Mikromanipulator auf der Oberfläche des ipsilateralen Rückenmarksegmentes L7 plaziert. Die Vorschubtiefe der Elektrode in das Rückenmark konnte mit einem elektronisch gesteuerten Schrittmotor bis auf 2 µm genau eingestellt werden. Nach dem Eindringen der Elektrode in das Rückenmark erfolgte die Suche nach Renshaw-Zell-Potentialen unter oszillographischer und akustischer Kontrolle.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse konnten nur unter der Bedingung einer über mehrere Stunden stabilen Ableitung erzielt werden. Dazu war eine weitgehende Bewegungseinschränkung des Präparates erforderlich. Zur Fixierung der Wirbelsäule wurden die Versuchstiere in ein Gestell eingspannt, mit dem der Kopf, der Dornfortsatz L3 und die Beckenkämme mit Klemmen, oder spitzen

Stiften fixiert werden konnten. Zusätzlich wurden die Tiere durch i.v. Injektionen von Alloferin^{R} (Hoffmann-La-Roche) in einer Dosierung von 0,25 mg/kg relaxiert und maschinell beatmet. (Alloferin hat keinen Einfluß auf die Renshaw-Zell-Aktivität (Ross, persönl. Mitteilung), da es die Blut-Hirnschranke nicht passieren kann.) Durch diese Maßnahmen wurden Rückenmarksbewegungen weitgehend reduziert.

2.2.1 Identifizierung der Renshaw-Zellen

Zur Lokalisation und Identifizierung von Renshaw-Zellen wurde das proximale Ende der durchtrennten Ventralwurzel L7 über bipolare Platindraht-Elektroden mit rechteckigen Spannungsimpulsen (Dauer 200 µs, Frequenz 1 Hz) gereizt. Die Amplitude der Reizimpulse wurde an opto-elektronischen Isoliereinheiten eingestellt, die die Ausgänge der Impulsgeneratoren erdfrei mit den Reizelektroden verbanden. Die Amplitude war für α-Axone supramaximal, d.h. alle α-Axone der Ventralwurzel L7, die auf die Renshaw-Zelle konvergierten, wurden erregt ($\triangleq$maximaler Konvergenz).

Die Identifizierung der Renshaw-Zellen erfolgte anhand klassischer Kriterien (Renshaw, 1946; Eccles et al., 1954; Frank & Fuortes, 1956):

1. Bei supramaximaler Einzelreizung der Ventralwurzel L7 antworten die Renshaw-Zellen mit einer bis zu 50 ms dauernden Folge von Entladungen (Abb. 3).
2. Die Latenz zwischen der Ankunft der antidromen Erregung im Rückenmark und der ersten Entladung beträgt eine Synapsenzeit, also 0,6 - 1,0 ms.

3. Die Intervalle zwischen den ersten Entladungen entsprechen einer Frequenz bis zu 1000 Hz; die Intervalle zwischen den nachfolgenden Entladungen werden zunehmend länger.

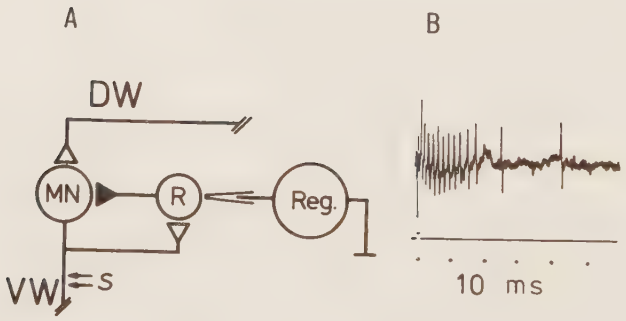


Abb. 3 Identifizierung einer Renshaw-Zelle

A: Versuchsanordnung
Reizung (S) der durchtrennten Ventralwurzel (VW) L7 führt über rekurrente Axonkollateralen der α-Motoneurone (MN) zur monosynaptischen Depolarisation der Renshaw-Zelle (R). Die Dorsalwurzeln (DW) L6-S2 sind durchtrennt.

B: Extrazelluläre Ableitung von einer Renshaw-Zelle
Repetierende Entladung einer Renshaw-Zelle (oberste Spur) nach supramaximaler Einzelreizung (Reizmarke mittlere Spur) der Ventralwurzel L7 (Reizamplitude 400 mV). Zeiteichung (unterste Spur): Punkteabstand von 10 ms.

2.3 Reizbedingungen

2.3.1 Aktivierung kleiner α-Motoneuronenpopulationen

Die Messung quantitativer Eingangs-Ausgangsbeziehungen von einzelnen, intrazellulär gereizten Motoneuronen und den von ihnen aktivierten Renshaw-Zellen ist technisch sehr schwierig (Ross et al., 1976; van Keulen, persönl. Mitt.) und über einen längeren Zeitraum (1-3 h), wie er für die vorliegenden Untersuchungen benötigt wurde, nicht möglich.
Deshalb wurde eine einfachere Versuchsanordnung gewählt, die zuverlässige Registrierungen von Renshaw-Zellen bei Aktivierung weniger, evtl. auch einzelner Motoneurone erlaubte.
Dafür wurden nach Identifizierung der Renshaw-Zellen aus der Ventralwurzel L7 mit feinen, angeschliffenen Uhrmacherpinzetten Filamente isoliert, bei deren Reizung (supramaximal für α-Axone, Impulsdauer bei allen Experimenten 200 µs, Reizfrequenz 1 Hz) die Zelle regelmäßig mit nur einem Aktionspotential antwortete (Abb.4). In nur wenigen Experimenten gelang es allerdings, dieses "funktionelle Minimum" an Motoraxonen (Ross, 1976) zu erhalten, da meistens schon sehr dünne Filamente genügen, um eine Renshaw-Zelle maximal zu erregen.
In anderen Experimenten war es aber möglich, die Konvergenz von Motoraxonen auf Renshaw-Zellen derart zu vermindern, daß die Zelle mit zwei Aktionspotentialen pro Reiz antwortete (Abb. 4).
In den Experimenten, deren Fragestellung nicht die Antworteigenschaften von Renshaw-Zellen bei Reizung eines funktionellen

Minimums an Motoraxonen (minimale Konvergenz) betraf, wurde die Anzahl konvergierender α-Axone weniger stark vermindert, so daß die Zellen mit einer jeweils konstanten Zahl von Aktionspotentialen antwortete, die zwischen 3 und 13 Imp/Reiz lag.

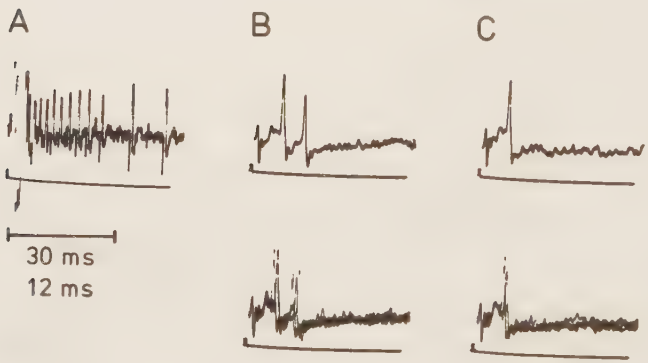


Abb. 4 Renshaw-Zell-Entladungen:
Zur Definition des funktionellen Minimums

A: Identifizierung der Renshaw-Zelle (elektrischer Einzelreiz der Ventralwurzel L7; Reizamplitude 400 mV).

B: Renshaw-Zell-Entladung bei Reizung eines dünnen Ventralwurzelfilaments (1 Hz; 1,0 V; verminderte Konvergenz). Oben Einzelaufnahmen, unten 5 superponierte Aufnahmen.

C: Renshaw-Zell-Entladungen nach nochmaliger Unterteilung des Filaments (1 Hz; 1,2 V; minimale Konvergenz). Oben Einzelaufnahmen, unten 5 superponierte Aufnahmen.

A-C: Die Ausschläge auf den unteren Spuren sind Reizmarken.

Zeiteichung: 30 ms (A); 12 ms (B und C).

2.3.2 Reizmuster

In einer Versuchsreihe wurden die Antworteigenschaften von Renshaw-Zellen bei minimaler und verminderter Konvergenz untersucht. Dazu wurde ein einzelnes Ventralwurzelfilament mit Reizimpulsfolgen zwischen 0,2 und 100 Hz in zufälliger Reihenfolge gereizt ($\hat{=}$synchroner Reizung weniger α-Axone;Dauer eines Rechteckimpulses 200 µs; Amplitude supramaximal für α-Axone).
In einer anderen Versuchsreihe wurde die Renshaw-Zelle durch asynchrone Reizung mehrerer Ventralwurzelfilamente erregt. Dazu wurde die Ventralwurzel L7 in 2 oder 3 Filamente unterteilt, die Axone enthielten, die auf dieselbe Renshaw-Zelle konvergierten. Die Reizung der Filamente erfolgte über getrennte Reizelektroden und die Reizfrequenzen konnten ebenfalls getrennt an 2 bzw. 3 Impulsgeneratoren eingestellt werden (Abb. 5), durch die die Phasenbeziehung der Reizfolgen untereinander ebenfalls geregelt werden konnte.

In allen Versuchsreihen wurden bei Reizfrequenzen $\leq$ 2 Hz mindestens 40 Einzelreize und bei Reizfrequenzen $>$ 2 Hz 3 bis 10 Reizperioden von 4-5s Dauer hintereinander gegeben. Zwischen den einzelnen Reizperioden wurden Pausen von mindestens 5s eingehalten. Zur Kontrolle der Konstanz der Erregbarkeit der Renshaw-Zellen wurden nach hochfrequenten Reizungen noch einmal Reize bei 1 Hz gegeben.
Der Beginn jeder Reizperiode wurde durch einen Synchronisationspuls markiert, der zusammen mit den Reizimpulsen und den ver-

stärkten Aktionspotentialen der Renshaw-Zellen auf Magnetband (Bell & Howell, CPR 4010) aufgenommen wurde.

In einer zusätzlichen Versuchsreihe wurde der Einfluß von Dihydro-β-Erythroidin (DHβE: 1,0 mg/kg) oder Mecamylamin (MEC: 5 mg/kg) auf die Aktivität von Renshaw-Zellen untersucht. Die Applikation der Pharmaka erfolgte über den Katheter in der V. femoralis.

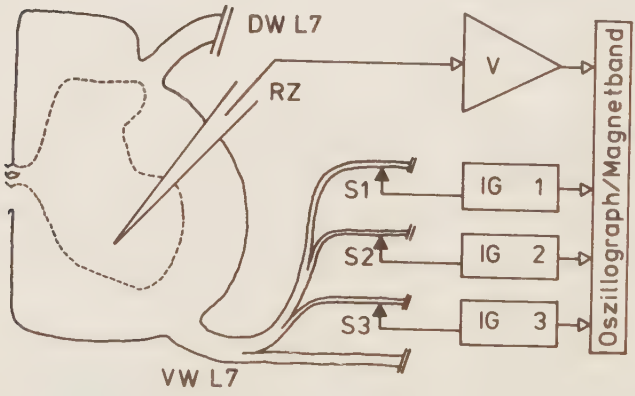


Abb. 5 Versuchsanordnung

Bis zu 3 Filamente der durchtrennten Ventralwurzel (VW L7) werden über separate Reizelektroden (S1-S3) gereizt. Die Filamente enthalten α-Axone, die auf die registrierte Renshaw-Zelle konvergieren.
Die Reizimpulse werden von den Impulsgeneratoren (IG 1-3) geliefert. Die Potentiale der Renshaw-Zelle (RZ) werden verstärkt (V) und zusammen mit den Reizimpulsen nach oszillographischer Kontrolle auf Magnetband gespeichert. Die ipsilaterale Dorsalwurzel (DW L7) ist durchtrennt, ebenso DW S1, S2 und L6.

2.4 Allgemeine Auswertmethoden

Das Prinzip der Auswertung (Auszählung und Mittelung der Entladungsfrequenzen) der auf Magnetband gespeicherten Versuchsergebnisse zeigt die Abb. 6. Tieffrequente Schwankungen der Signale wurden mit einem Hochpaßfilter (untere Grenzfrequenz ca. 300 Hz) ausgefiltert. Im nachgeschalteten Amplituden-Diskriminator wurden die Grenzen so eingestellt, daß nur Aktionspotentiale der identifizierten Renshaw-Zelle zum Impulsgenerator gelangten, der die Potentiale in Normimpulse umwandelte.
Um zusätzlich zu verhindern, daß Reizartefakte und Feldpotentiale der α-Motoneurone mitgezählt wurden, ließ ein UND- Gatter nur die Normimpulse zum Vielkanalzähler (Nikolet 1070) durch, die in einem Zeitraum eintrafen, der sich von ca. 1 ms nach der Reizmarke bis kurz nach dem Ende der Entladungssalve erstreckte.

Diese Methode konnte allerdings nur bei konstanten Reizintervallen angewandt werden. Wenn bei der asynchronen Reizung von Filamenten die Intervalle variabel waren, wurde das Auswertverfahren modifiziert (s. Kap. 3.2.1).

Der Zähler registrierte die Zahl der Aktionspotentiale pro Reiz { Entladungsindex FI (firing index) in der Terminologie von Lloyd und McIntyre, 1955 } .
Dabei wurde bei Reizfrequenzen $\leq$ 2 Hz ein mittlerer Entladungsindex $\pm$ Standardabweichung für die gesamte Reizserie gebildet, indem die Entladungsindices aufsummiert und durch die Anzahl der Reize dividiert wurden.
Bei Reizfrequenzen $>$ 2 Hz wurde jeweils der Zeitverlauf der

Entladungsindex über einer Reizperiode bestimmt.

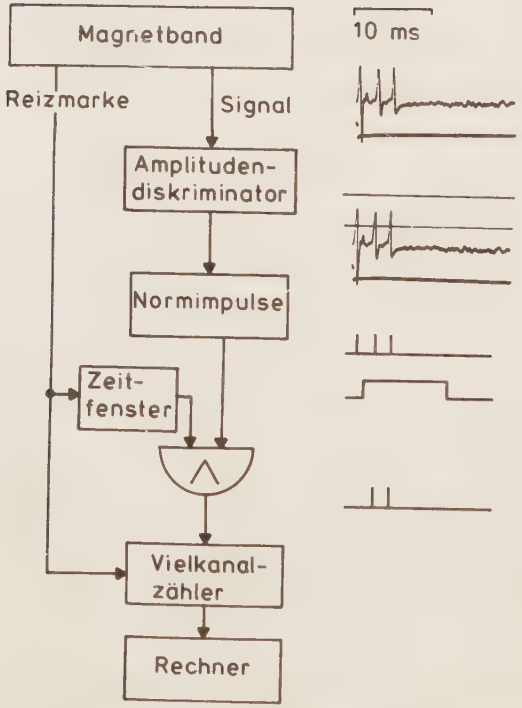


Abb. 6 Schema der Datenverarbeitung

Ausführliche Beschreibung im Text.

Der Beginn des Zeitverlaufs (Reizperiode) wurde durch den Synchronisationspuls ausgelöst. Nach jedem Reiz wurde der Entladungsindex ermittelt und in einem Register vom Nikolet gespeichert. Mit dem nächsten Synchronisationspuls wurde der Zählvorgang wiederholt und die Entladungsindices zum Inhalt des entsprechenden Registers addiert.
Der mittlere Entladungsindex zur Zeit t_i errechnet sich als: $FI = x_i / N$, wobei x_i dem Inhalt des i-ten Registers und N der Zahl der Reizperioden entspricht.
Aus dem mittleren Entladungsindex ergibt sich die mittlere Entladungsfrequenz f_{RC} (Renshaw cell) zum Zeitpunkt t_i als: $f_{RC} = x_i / N T$, wobei T dem Reizintervall (Kehrwert der Reizfrequenz) entspricht.

Zusätzlich zur Auszählung und Mittelung der Impulsfrequenzen wurde die Latenz zwischen der Reizmarke und dem vom ersten Aktionspotential der Entladungssalve erzeugten Normimpuls bestimmt.

Die Daten wurden über ein Interface einem Rechner (Hewlett Packard, 9820 A) übertragen, der die Transformation der Daten, die Bestimmung der Parameter und die graphischen Darstellungen ausführte.

3. Ergebnisse

3.1 Synchrone Reizung weniger α-Axone

3.1.1 Zeitverlauf des Entladungsindex

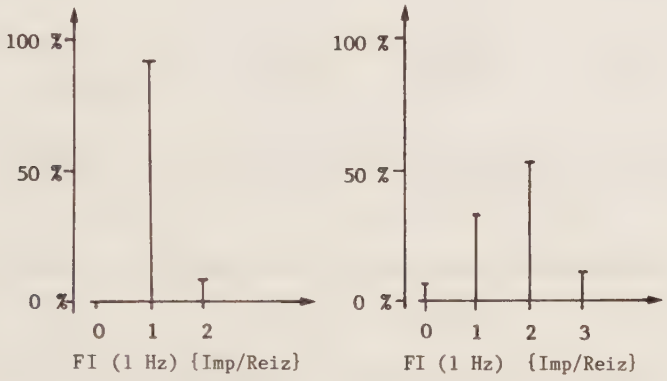
In diesem Kapitel werden die Antworten der Renshaw-Zellen nach Aktivierung einzelner, dünner Ventralwurzelfilamente, d.h. synchroner Reizung weniger α-Axone, in Abhängigkeit von der Dauer der Reizfolge bei verschiedenen Frequenzen beschrieben. Anhand der so ermittelten Zeitverläufe können die statischen Frequenzkennlinien von Renshaw-Zellen aufgestellt werden.

Nach Identifizierung der Renshaw-Zelle wurde die Anzahl aktiver konvergierender α-Axone vermindert. Als Maß für die Konvergenz aktivierter α-Axone wurde der Entladungsindex der Renshaw-Zelle bei einer Reizfrequenz von 1 Hz gewählt: FI (1Hz) in Impulsen pro Reiz (Ross et al., 1972; Kato & Fukushima, 1974). Bei Reizung eines funktionellen Minimums an Motoraxonen (=minimale Konvergenz) bei 1 Hz antwortete die Zelle im Mittel mit 1 Impuls pro Reiz.

Ein Beispiel für die Entladungscharakteristik einer Renshaw-Zelle bei minimaler Konvergenz aktiver α-Axone zeigt die Abb. 7. Die Zelle antwortete auf insgesamt 39 Reize bei 1 Hz 36 Mal mit einem und 3 Mal mit zwei Aktionspotentialen; das entspricht einem mittleren Entladungsindex von FI (1Hz) = 1,08 ± 0,27 Imp/Reiz.

Die Häufikeitsverteilung der Entladungsindices (in % der Ge-

samtzahl der Reize) bei dieser Reizfrequenz zeigt das linke Histogramm:



Bei anderen Zellen treten auch größere Fluktuationen in der Zahl der Aktionspotentiale auf, s. rechtes Histogramm: FI (1Hz) = 1,66 ± 0,7 Imp/Reiz. Die Fluktuationen können sich allerdings im Verlauf eines Experimentes bei einer Zelle ändern, sie sind also nicht durch unterschiedliche Zelltypen bedingt.

Da die Zahl der Aktionspotentiale nicht in Abhängigkeit von der Dauer der Reizfolge bei 1 Hz variierte, wurden als Maß für die Schwankung der Erregbarkeit die Entladungsindices von mindestens 30 Reizen (1 Hz) gemittelt und die Standardabweichung bestimmt.

Es gelang bei insgesamt 8 Renshaw-Zellen, diese über ein funktionelles Minimum an Motoraxonen zu erregen, ein Beispiel dafür zeigt Abb. 7. In 11 weiteren Experimenten konnte die Konvergenz lediglich so weit vermindert werden, daß die Zellen bei Reizung mit 1 Hz mit durchschnittlich 2 Imp/Reiz antworteten (= verminderte Konvergenz).

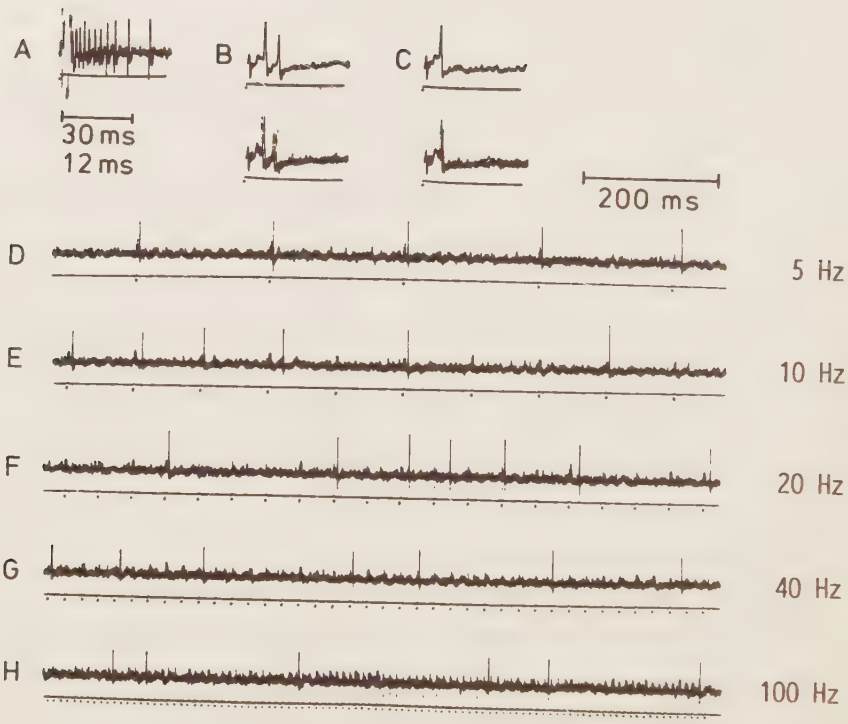


Abb. 7 Renshaw-Zell-Aktivität bei Reizung eines Ventralwurzelfilaments (minimale Konvergenz)

A: Identifizierung der Renshaw-Zelle (Reizung der Ventralwurzel L7; 1Hz; 400 mV).

B: Antwort der Zelle auf Reizung eines Filaments (1 Hz; 1 V).

C: Antwort der Zelle nach nochmaliger Unterteilung des Filaments (minimale Konvergenz; 1 Hz; 1,2 V).

B+C: Oben Einzelaufnahmen, unten 5 superponierte Aufnahmen.

D-H: Antwort der Zelle (minimale Konvergenz) auf die Reizfrequenzen 5, 10, 20, 40 und 100 Hz während der 5.s einer Reizperiode.

A-H: Die unteren Spuren sind Reizmarken (Ausschläge nach unten).

Zeiteichung: 30 ms (A); 12 ms (B und C); 200 ms (D-H).

Nach der Verminderung der Konvergenz aktiver α-Axone wurde das Ventralwurzelfilament mit Frequenzen f_{AD} (antidrom) zwischen 0,2 und 100 Hz gereizt. Die Abb. 7D-H zeigt die Entladungen einer Renshaw-Zelle während der letzten Sekunde einer Reizperiode bei f_{AD} = 5, 10, 20, 40 und 100 Hz Reizfrequenz. Bis 5 Hz scheint die Zelle jeden Reiz mit einem Aktionspotential zu beantworten, aber eine Mittelung über 10 Reizperioden ergibt bei 5 Hz einen Entladungsindex von 0,92 Imp/Reiz. Mit zunehmender Reizfrequenz fallen immer mehr Antworten aus; bei 100 Hz beträgt der mittlere Entladungsindex der letzten beiden Sekunden der Reizperiode nur noch 0,07 Imp/Reiz.

Die Abb. 8 stellt am Beispiel einer Renshaw-Zelle den Zeitverlauf des mittleren Entladungsindex über der Reizperiode von 5 s bei den Reizfrequenzen 7 und 20 Hz dar: FI nimmt über der Reiperiode annähernd exponentiell auf einen konstanten Wert ab. Diese Adaptation tritt aber erst bei Reizfrequenzen ab 3-5 Hz auf. Sie verläuft bei höheren Reizfrequenzen zunehmend schneller und erreicht immer kleinere Entladungsindices.

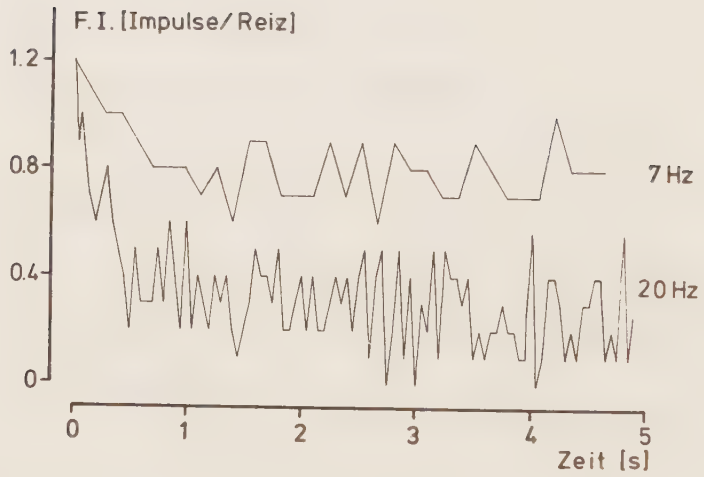


Abb. 8 Zeitverlauf des Entladungsindex einer Renshaw-Zelle (minimale Konvergenz) bei den Reizfrequenzen 7 und 20 Hz

FI (1 Hz) = 1,08 ± 0,27 Imp/Reiz
Die Zeitverläufe wurden über je 10 Reizperioden gemittelt.

Der statische Entladungsindex - gemittelt über die letzten beiden Sekunden der Reizperiode - beträgt bei
7 Hz 0,78 ± 0,09 Imp/Reiz und bei
20 Hz 0,27 ± 0,19 Imp/Reiz.

Die Messung stammt von der Renshaw-Zelle, deren Originalregistrierungen in Abb. 7 dargestellt sind.

3.1.2 Statische Frequenzkennlinien

Die statische Frequenzkennlinie charakterisiert die Beziehung zwischen der Frequenz der Ventralwurzelreizung und dem statischen Entladungsindex FI bzw. der statischen Entladungsfrequenz f_{RC} der Renshaw-Zelle.

Der statische, mittlere Entladungsindex FI ergibt sich direkt aus dem Zeitverlauf der Renshaw-Zell-Antworten (s. Abb. 8), indem die Entladungsindices nach der Adaptation (in diesen Experimenten während der 4. und 5. Sekunde nach Reizbeginn) bei einer gegebenen Reizfrequenz gemittelt werden.
Ein Beispiel für die Abhängigkeit des statischen Entladungsindex von der Reizfrequenz zeigt die Abb. 9A. Bis etwa 5 Hz bleibt FI annähernd konstant, fällt aber mit zunehmender Reizfrequenz immer mehr ab.

Insgesamt wurden Kennlinien von 21 verschiedenen Renshaw-Zellen erstellt, bei denen FI (1 Hz) zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz lag. Bis auf zwei Ausnahmen zeigten alle Zellen qualitativ vergleichbare Frequenzkennlinien.

Bei diesen Renshaw-Zellen sank der statische Entladungsindex bei $f_{AD} > 15$ Hz nahezu auf Null. Ähnliche Beobachtungen wurden schon von Ross & Cleveland (persönl. Mitteilung) gemacht. Dieses Verhalten hat auch nicht an einer Schädigung des Filaments gelegen, da die Renshaw-Zellen auch nach der Messung der Frequenzkennlinien wieder auf Einzelreize antworteten.

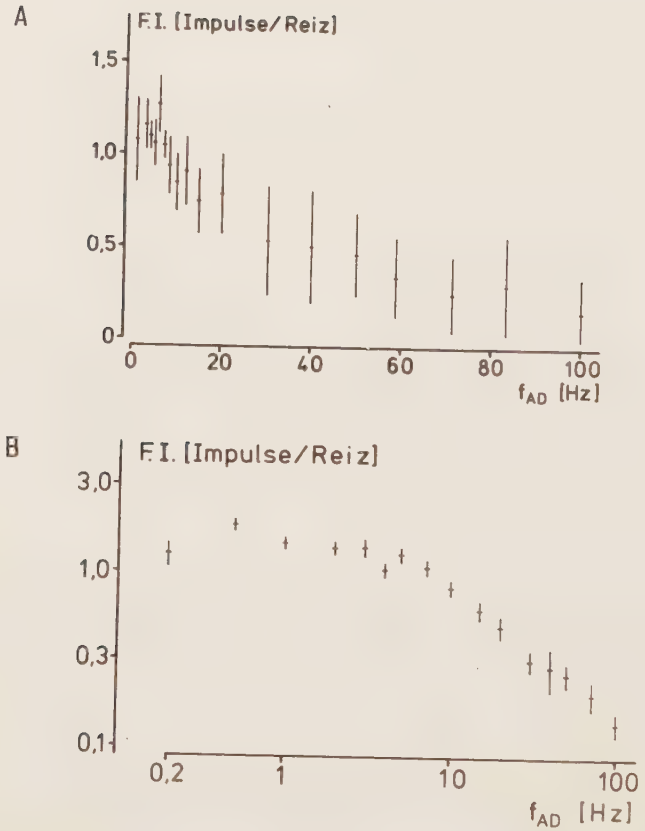


Abb. 9 Statischer Entladungsindex von Renshaw-Zellen in Abhängigkeit von der Reizfrequenz

A: Kennlinie einer Renshaw-Zelle; aufgetragen ist der über 10 Reizperioden gemittelte, statische Entladungsindex ± Standardabweichung; FI (Hz) = 1,08 ± 0,35 Imp/Reiz.

B: Gemittelte Kennlinie von 19 Renshaw-Zellen; aufgetragen ist der Mittelwert der mittleren, statischen Entladungsindices ± Standardfehler (ein Mittelwert ist jeweils aus Daten von mindestens 7 Renshaw-Zellen bestimmt). FI(1 Hz) lag zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz. Beide Achsen sind im Unterschied zu Abb. 9A logarithmisch.

Es zeigt sich keine systematische Abhängigkeit dieser statischen Frequenzkennlinien von dem Entladungsindex bei 1 Hz - zumindest nicht für FI (1Hz) zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz - so daß die Mittelung der Meßergebnisse aller in diesem Rahmen untersuchten Renshaw-Zellen (ohne die beiden Ausnahmen) gerechtfertigt war (Abb. 9B). Die Abbildung verdeutlicht durch die logarithmische Auftragung die Konstanz des statischen Entladungsindex bei synchroner Reizung weniger α-Axone bis ca. 5 Hz und die kontinuierliche Abnahme bei höheren Frequenzen.

Aus dem Entladungsindex ergibt sich die Entladungsfrequenz einer Zelle als $f_{RC} = FI \times f_{AD}$. Auf diese Weise erhält man aus den Daten der Abb. 9A ein typisches Beispiel für die Abhängigkeit der mittleren, statischen Entladungsfrequenz einer Renshaw-Zelle von der Reizfrequenz bei minimaler Konvergenz (Abb. 10). Mit zunehmender Reizfrequenz geht die Entladungsfrequenz in eine Sättigung über. Diese Sättigungscharakteristik trifft bis auf die beiden erwähnten Ausnahmen auf alle Renshaw-Zellen zu, deren Antworteigenschaften im Rahmen dieser Untersuchungen gemessen wurden. Bei den beiden Ausnahmen ist die Entladungsfrequenz zwischen 5 und 10 Hz maximal und sinkt bei höheren Reizfrequenzen auf Null ab.

An die Frequenzkennlinien mit Sättigungscharakteristik läßt sich bei ca. der Hälfte der untersuchten Zellen eine Hyperbel (Langmuir-Funktion) anpassen (Abb. 10). Die Wahl dieser speziellen Funktion basiert auf dem Membranmodell von Cleveland et al. (1981), die zeigen konnten, daß eine Gleichung der Form

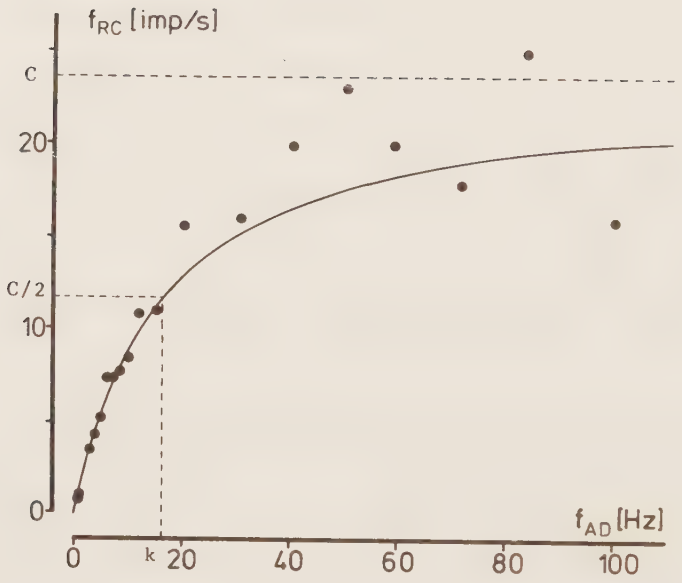


Abb.10 Statische Frequenzkennlinie einer Renshaw-Zelle bei Reizung eines Ventralwurzelfilaments (minimale Konvergenz)

Punkte: mittlere, statische Entladungsfrequenz f_{RC} als Funktion der Reizfrequenz f_{AD}.
FI (1 Hz): 1,08 ± 0,35 Imp/Reiz; (Zelle der Abb. 9A).
Die Kurve wurde durch nicht-lineare, gewichtete Anpassung der Funktion $f_{RC} = \frac{c \times f_{AD}}{k + f_{AD}}$ berechnet.
Halbsättigungskonstante k = 16,6 Hz ,
Sättigungskonstante c = 23,4 Imp/s.

$$f_{RC} = \frac{c \times f_{AD}}{k + f_{AD}} \qquad (1)$$

auf das statische Entladungsverhalten einer Renshaw-Zelle bei synchroner Reizung einer großen Anzahl von α-Axonen zutrifft. Für hohe Reizfrequenzen nähert sich diese Funktion asymptotisch der Sättigungskonstanten **c** (Imp/s). Die Halbsättigungskonstante **k** (Hz) ist derjenige Wert der Reizfrequenz, bei der $f_{RC} = c/2$ ist; sie ist ein Maß dafür, wie schnell die Eingangs-Ausgangsbeziehung in eine Sättigung übergeht.

Um die Parameter **c** und **k** aus den Meßpunkten zu ermitteln, wurde ein nicht-lineares, gewichtetes Anpassungsverfahren gewählt (Draper & Smith, 1966). Mit Schätzwerten für **c** und **k** werden zunächst nach Gleichung (1) Werte für die Entladungsfrequenz berechnet, mit den Meßwerten verglichen und die Fehlerquadratsumme berechnet. Dann werden neue Werte für **c** und **k** gesucht, die eine kleinere Fehlerquadratsumme ergeben. Das Verfahren wird solange wiederholt, bis ein Minimum der Fehlerquadratsumme gefunden wird.
Die Meßwerte werden entsprechend ihrer Standardabweichung gewichtet; als Gewichtungsfaktor wurde der Kehrwert der quadrierten Standardabweichung der gemessenen Entladungsfrequenz genommen.

Etwa die Hälfte aller untersuchten Renshaw-Zellen (synchrone Reizung weniger α-Axone) weisen allerdings eine systematische Abweichung von der Langmuir-Funktion (Gl. 1) auf. Die Abweichung besteht darin, daß die Entladungsfrequenz schon bei Reizfre-

quenzen zwischen 10 und 15 Hz ihren Sättigungswert erreicht (Abb. 11). Mit der Langmuir-Funktion wird deshalb nur bei $f_{AD} < 10$ Hz eine gute Anpassung an die Meßwerte erzielt (Kurve 1 in Abb. 11).
Eine Funktion der Form

$$f_{RC} = p \left(1 - e^{-f_{AD}/q} \right) \qquad (2)$$

liefert eine bessere Anpassung an die Meßwerte (Kurve 2 in Abb. 11), wobei die Parameter p und q ebenfalls durch ein nicht-lineares, gewichtetes Verfahren ermittelt wurden.

Allerdings war die Güte der Anpassung der Gleichung 1 bzw. 2 nicht so verschieden, daß eine klare Trennung aller in diesem Rahmen untersuchten Renshaw-Zellen in zwei Gruppen sinnvoll erscheint. Dazu kommt, daß gerade bei höheren Reizfrequenzen die Standardabweichung der Entladungsfrequenz recht groß ist (die Abb. 12 zeigt dafür drei Beispiele, u.a. auch für das Experiment der Abb. 11), so daß auch die angepaßte Kurve nach Gleichung 1 innerhalb der Standardabweichung der Meßpunkte liegt. Da zudem der Gleichung 2 die theoretische Grundlage fehlt, wird bei allen folgenden Frequenzkennlinien nur von der Anpassung nach Gleichung 1 (Langmuir-Funktion) die Rede sein.

Weitere Untersuchungen müßten jedoch klären, inwieweit es tatsächlich zwei Gruppen von statischen Frequenzkennlinien gibt, oder ob sie durch Erweiterung des erwähnten Membranmodells in Einklang gebracht werden können.

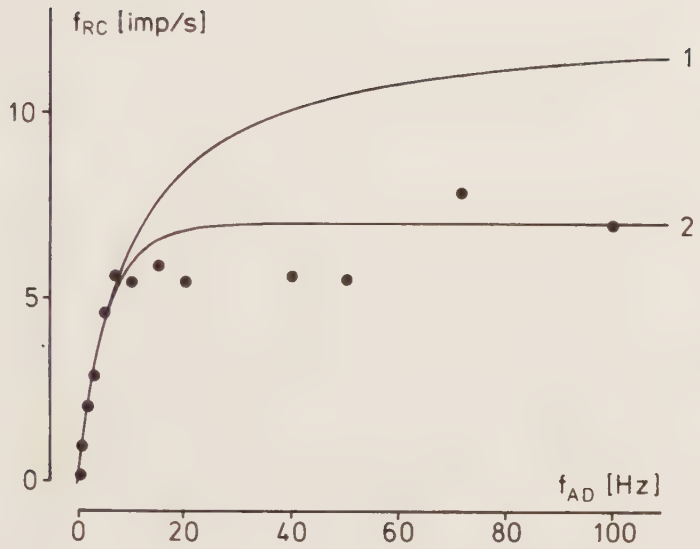


Abb.11 Statische Frequenzkennlinie einer Renshaw-Zelle bei Reizung eines Ventralwurzelfilaments (minimale Konvergenz)

FI (1 Hz) = 1,08 ± 0,27 Imp/Reiz;
Die Meßwerte stammen von der Zelle der Abb. 7.
Kurve 1: Nicht-lineare, gewichtete Anpassung der Funktion

$$f_{RC} = \frac{c \times f_{AD}}{k + f_{AD}}, \qquad c = 12{,}6 \text{ Imp/s}, \quad k = 10{,}0 \text{ Hz}$$

Kurve 2: Nicht- lineare, gewichtete Anpassung der Funktion

$$f_{RC} = p \left(1 - e^{-f_{AD}/q} \right),$$

$p = 7{,}0$ Imp/s; $q = 6{,}6$ Hz.

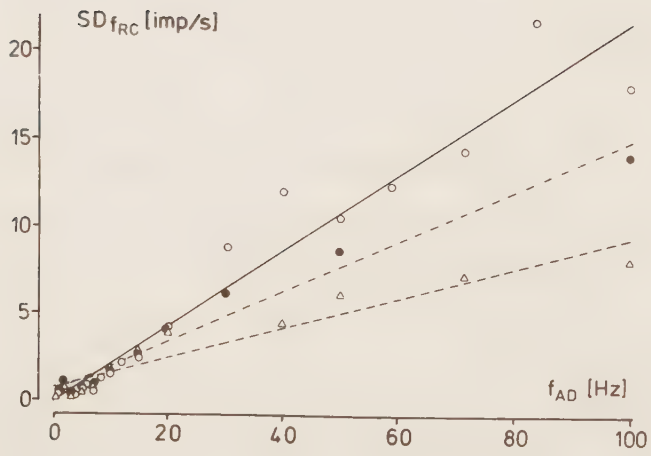


Abb.12: Standardabweichung der mittleren, statischen Entladungsfrequenz in Abhängigkeit von der Reizfrequenz (3 Experimente bei minimaler Konvergenz)

○ : Daten aus dem Experiment der Abb. 10
△ : Daten aus dem Experiment der Abb. 11
● : Daten eines zusätzlichen Experimentes

Die Geraden sind Regressionsgeraden.

Insgesamt wurden an 26 Renshaw-Zellen 42 Frequenzkennlinien gemessen (s. auch Kap. 3.2). In diesen Experimenten lag der Entladungsindex bei 1 Hz zwischen 0,9 und 5,4 Imp/Reiz. Die angepaßten Langmuir-Funktionen (Gl. 1) unterscheiden sich in erster Linie durch den Sättigungswert c, der mit der Konvergenz zunimmt. Dies bestätigt Untersuchungen von Kuschmierz (1980), dessen Abb. 10 direkt den Vergleich der Sättigungswerte bei unterschiedlicher Konvergenz zeigt.
In der Gruppe der 19 Renshaw-Zellen, deren Entladungsindex bei 1 Hz zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz lag, wird die Zunahme der Sättigungswerte mit der Konvergenz allerdings noch nicht deutlich. Die statischen Kenngrößen dieser Versuchsergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt:

Tab. 1: Statische Kenngrößen von 19 Renshaw-Zellen

FI (1 Hz) ist der gemessene Entladungsindex der Zelle bei Reizung mit 1 Hz. Die Parameter **c** und **k** charakterisieren die statischen Frequenzkennlinien (Gl. 1).

	FI (1 Hz) (Imp/Reiz)	**k** (Hz)	**c** (Imp/s)
Mittelwert	1,67	8,5	15,3
Standard-abweichung	0,52	3,1	6,8
Minimum	0,93	2,0	4,7
Maximum	2,59	16,6	30,8

Um die Abhängigkeit der Entladungsfrequenzen dieser Population von Renshaw-Zellen von der Frequenz der synchronen Reizung weniger α-Axone zu beschreiben, wurden die statischen Frequenzkennlinien dieser Gruppe zusammengefaßt (Abb. 13). In die Abbildung gehen die gleichen Meßergebnisse ein wie bei Abb. 9B, mit dem Unterschied, daß der Entladungsindex in die Entladungsfrequenz umgerechnet wurde.

Für die Zusammenfassung wurde zunächst jede statische Frequenzkennlinie normiert, indem man die einzelnen Meßwerte durch die Sättigungskonstante c der zugehörigen Kurve teilte, so daß für jede einzelne Kurve nach Gl. 1 der Sättigungswert c = 1 festgelegt war. Diese normierten Meßwerte wurden bei jeder Reizfrequenz gemittelt (Abb. 13).

Die an diese normierten, gemittelten Meßwerte angepaßte Langmuir-Funktion hat die Parameter c = 0,91 und k = 7,7 Hz (durchgezogene Linie in Abb. 13). Die Abweichung des Sättigungswertes c vom erwarteten Wert Eins hat seine Ursache in dem kleinen Stichprobenumfang bei der Bildung der Mittelwerte (≥6 Werte/Reizfrequenz) und der relativ großen Meßungenauigkeit der Entladungsfrequenzen (s. Abb. 12), s.S. 36 [1].

Die Normierung der Meßwerte erlaubt einen Vergleich der Kurvenverläufe der Frequenzkennlinien von Renshaw-Zellen bei synchroner Reizung einer kleinen und einer großen Anzahl von Motoraxonen. Die gestrichelte Linie in Abb. 13 stellt zum Vergleich die Langmuir-Funktion bei synchroner Reizung vieler Motoraxone dar (Daten von Cleveland et al., 1981); die Parameter sind c = 0,94 und k = 9,8 Hz.

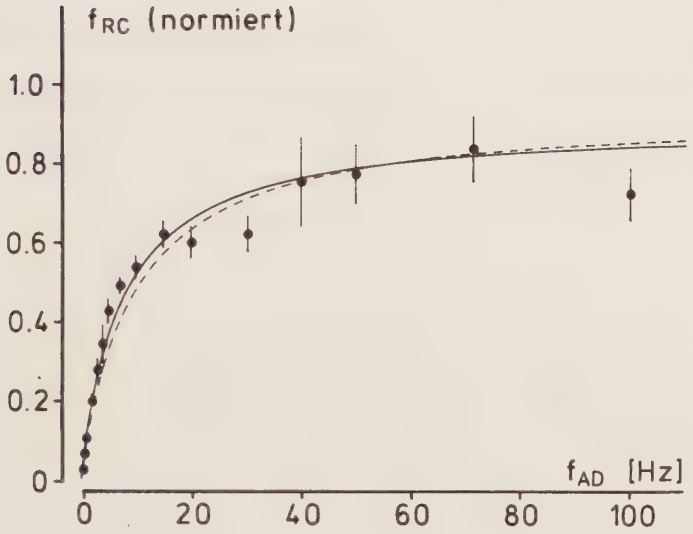


Abb.13 Mittlere, statische Frequenzkennlinie von 19 Renshaw-Zellen (Minimale und verminderte Konvergenz)

Punkte: auf die Sättigung c normierte Mittelwerte der statischen Frequenzkennlinien ± Standardfehler von 19 Kennlinien bei synchroner Reizung weniger α-Axone. Die einzelnen Kennlinien waren durch 6 oder mehr Meßwerte bestimmt. FI (1Hz) lag zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz. Mittelungsverfahren s. S. 34.
Durchgezogene Linie: An die Mittelwerte angepaßte Langmuir-Funktion (Gl. 1): k = 7,7 Hz; c = 0,91.

Gestrichelte Linie: Zum Vergleich Langmuir-Funktion nach Ergebnissen von 24 Experimenten bei synchroner Reizung einer großen Anzahl von α-Axonen:
k = 9,8 Hz; c = 0,94; (Cleveland et al., 1981).

Die normierten, statischen Frequenzkennlinien beider Renshaw-Zell-Populationen sind nahezu identisch. Die Form der Sättigungscharakteristik scheint demnach unabhängig von der Konvergenz zu sein.

1) Der Sättigungswert der mittleren statischen Frequenzkennlinie (Abb. 13) ist kleiner als Eins, obwohl die Meßwerte der einzelnen statischen Frequenzkennlinien auf ihren jeweiligen Sättigungswert normiert wurden. Diese geringe Abweichung ist nicht nur auf den geringen Stichprobebumfang zurückzuführen, sondern war auch deshalb zu erwarten, weil für etwa die Hälfte der statischen Frequenzkennlinien die aus pragmatischen Gründen für die Beschreibung und Normierung verwendete Anpassung einer Hyperbel nicht ganz befriedigend ist: Die Meßwerte liegen bei höheren Reizfrequenzen mehrheitlich unter der nach Gl.1 angepaßten Langmuirfunktion (Abb. 11 zeigt dafür ein extremes Beispiel). Werden die Meßwerte in diesem Bereich dennoch auf den c-Wert der Hyperbel normiert, so bedingt das bei der Mittelung einen systematischen Fehler, der zur Folge hat, daß die an die normierten Mittelwerte angepaßte Hyperbel, die das Verhalten aller gemessenen Renshaw-Zellen beschreibt (Abb. 13, durchgezogene Kurve), einem Sättigungswert unter c = 1 zustrebt.

3.1.3 Zeitkonstanten

Der Entladungsindex einer Renshaw-Zelle nimmt mit dem Beginn einer Reizfolge plötzlich zu und fällt während der Reizperiode annähernd exponentiell auf einen konstanten Wert ab (Abb. 8). Diese Adaptation der Renshaw-Zell-Aktivität tritt i.a. erst bei Reizfrequenzen über 3 Hz auf.
Das folgende Kapitel charakterisiert die Adaptation durch Zeitkonstanten und beschreibt deren Abhängigkeit von der synchronen Reizung weniger α-Axone bei verschiedenen Frequenzen.
Bei genauer Betrachtung der Zeitverläufe konnten in Übereinstimmung mit Versuchsergebnissen von Kuschmierz (1980) und Cleveland (1980), die Entladungscharakteristika von Renshaw-Zellen bei Reizung eines großen Teils der Ventralwurzel untersucht haben, in etwa 2/3 der 97 untersuchten Adaptationsverläufe eine schnelle und eine langsame Phase unterschieden werden.
Die Adaptation des Entladungsindex auf einen konstanten Wert FI_{stat} läßt sich als die Summe zweier Exponentialfunktionen und eines konstanten Terms beschreiben:

$$FI(t) = FI_{stat} + a_s \times e^{-t/T_s} + a_f \times e^{-t/T_f} \qquad (3)$$

Darin bedeuten:

a_s , a_f Anteile der beiden Exponentialterme an der Adaptation (Imp/Reiz).

T_s , T_f langsame und schnelle Zeitkonstante (s).

Die Ermittlung der Konstanten erfolgte anhand eines nichtlinearen Anpassungsverfahrens (ähnlich dem Verfahren, das für

die statischen Frequenzkennlinien benutzt wurde, s. S. 29).

Die Abb.14A zeigt ein Beispiel für den Vergleich einer berechneten Adapatationkurve mit dem gemessenen Entladungsindex einer Renshaw-Zelle bei einer Reizfrequenz von 30 Hz: Es wurde eine schnelle Zeitkonstante von 144 ms und eine langsame von 1,4 s ermittelt.
Für die Adaptationsverläufe einer anderen Renshaw-Zelle (Abb. 14B) konnte dagegen nur eine schnelle Zeitkonstante von 560 ms bei einer Reizfrequenz von 8 Hz bzw. 110 ms bei 30 Hz ermittelt werden.

Dabei wird auch die erschwerte Anpassung unter der Versuchsbedingung der verminderten Konvergenz deutlich: zwangsläufig müssen die gemittelten FI-Werte stärker streuen als bei maximaler Konvergenz (vgl. dazu Abb. 14 mit Kuschmierz (1980), seine Abb. 12). Es war deshalb auch nur bei etwa 2/3 der in diesem Rahmen ermittelten Adaptationsverläufe möglich, eine statistisch signifikante, langsame Zeitkonstante nachzuweisen.

Die systematische Abnahme der schnellen Zeitkonstante mit der Reizfrequenz bei der Zelle der Abb. 14B verdeutlicht die Abb. 15A: Mit zunehmender Reizfrequenz nimmt die Zeitkonstante von 560 auf 40 ms ab.
Der Einfluß der Reizfrequenz auf die schnelle Zeitkonstante läßt sich im Mittel für alle 12 untersuchten Renshaw-Zellen bestätigen. Die Ergebnisse von 97 Adaptationsverläufen bei Reizfrequenzen zwischen 3 und 100 Hz zeigt die Abb. 15B.
Es wurde hierbei die reziproke Zeitkonstante über der Reizfrequenz aufgetragen, um die proportionale Beziehung zwischen der Reizfrequenz und der reziproken Zeitkonstante zu verdeutlichen.

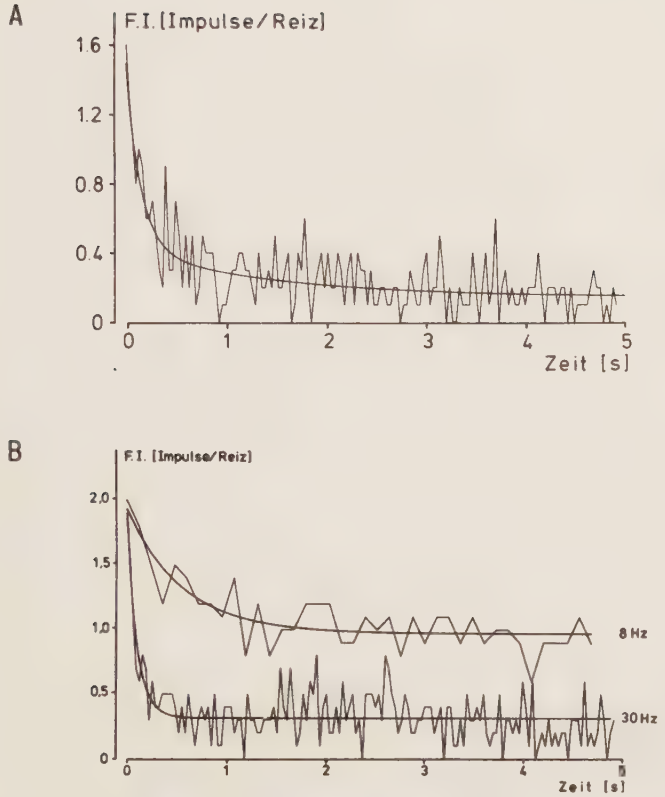


Abb. 14 Adaptationsverlauf von Renshaw-Zell-Entladungen bei verminderter Konvergenz

Aufgetragen ist der mittlere Entladungsindex von zwei Renshaw-Zellen (Abb. A und B) während einer Reizperiode von 5 s (Mittelung über 10 Reizperioden; Beginn der Reizung bei t = 0).
Die stetigen Kurven sind Anpassungen an den Adaptationsverlauf (Gl. 3).

A: f_{AD} = 30 Hz; schnelle Zeitkonstante T_f = 144 ms, langsame Zeitkonstante T_s = 1,4 s.

B: f_{AD} = 8 Hz, T_f = 560 ms; f_{AD} = 30 Hz, T_f = 110 ms.

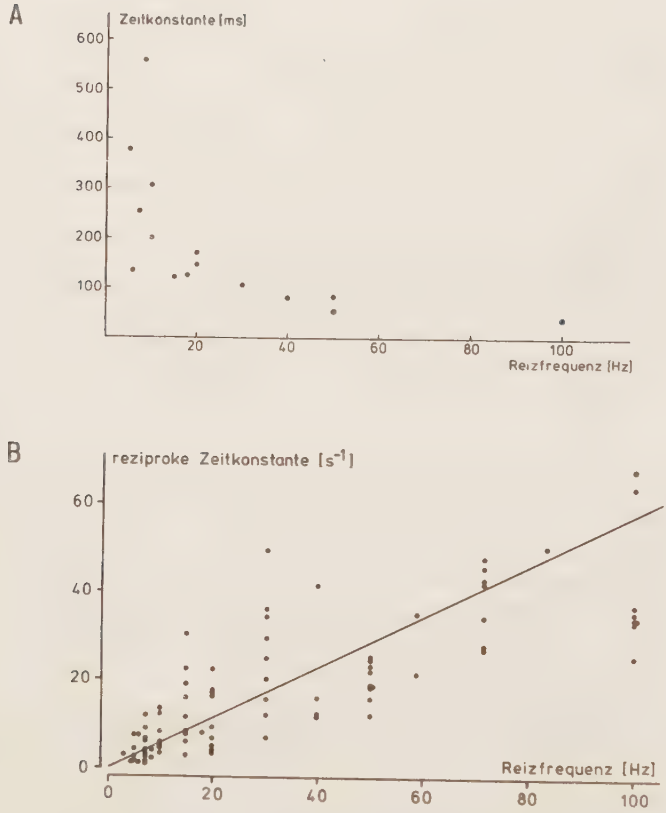


Abb. 15 Abhängigkeit der schnellen Zeitkonstante von der Reizfrequenz

A: Die Daten wurden aus Kurvenanpassungen an den Adaptationsverlauf (Gl. 3) von Renshaw-Zell-Entladungen (Zelle der Abb. 14B) ermittelt.

B: Reziproke Zeitkonstanten, ermittelt aus 97 Kurvenanpassungen bei 12 Renshaw-Zellen.
FI (1 Hz) lag zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz.
Die Gerade durch die Punkte hat die Formel $1/T_f = 0{,}58\ f_{AD}$.

Im Gegensatz zur schnellen Zeitkonstante weist die langsame keine Abhängigkeit von der Reizfrequenz auf.
Über alle gemessenen Zeitverläufe gemittelt ergibt sich für die schnelle Zeitkonstante ein Wert von 0,16 s (Variation von 0,015 bis 0,89 s; 97 Werte) und für die langsame Zeitkonstante 1,5 s (Variation von 0,6 bis 4 s; 68 Werte).

3.2 Asynchrone Reizung

Arbeiten von Kuschmierz (1980) und Cleveland et al. (1981) und das Kapitel 3.1.2 verdeutlichen eine Sättigung der statischen Frequenzkennlinien von Renshaw-Zellen unabhängig von der Anzahl der aktivierten α-Axone. Diese Sättigung ergab sich aber - auch unter den Bedingungen des funktionellen Minimums - immer bei synchron gereizten α-Axonen.
Eine synchrone Rekrutierung von motorischen Einheiten kommt allerdings in erster Linie bei ballistischen Bewegungen vor, die höchstens 100 ms andauern; dagegen ist bei tonischen Muskelkontraktionen das Entladungsmuster der rekrutierten α-Motoneurone überwiegend asynchron (Übersicht bei Freund, 1983).
In vier Experimenten wurde deshalb untersucht, ob eine Sättigung der statischen Renshaw-Zell-Aktivität auch unter Bedingungen auftritt, die annähernd dem Entladungsmuster mehrerer, asynchron rekrutierter α-Motoneurone entsprechen.

3.2.1 Beschreibung der Entladungen

Die Ventralwurzel wurde nach Identifizierung der Renshaw-Zelle in drei Filamente unterteilt, die Axone enthielten, die auf diese Zelle konvergierten (s. Abb. 5). Der Entladungsindex FI (1 Hz) bei Reizung eines der Filamente lag zwischen 3,1 und 5,4 Imp/Reiz.
Zunächst wurde jedes der Filamente einzeln mit Frequenzen f_{AD} zwischen 1 und 50 Hz gereizt (für $f_{AD} > 2$ Hz wurden je drei Reizperioden à 4 s gegeben; eine Reizperiode von 4 s war ausrei-

chend für eine vollständige Adaptation der Renshaw-Zell-Aktivität).

Anschließend wurden die drei Filamente gleichzeitig mit den Frequenzen f_{AD1}, f_{AD2} und f_{AD3} gereizt. Die drei Reizfolgen hatten untereinander bei den verschiedenen Reizperioden keine feste Phasenbeziehung. Die drei Reizfrequenzen lagen zwischen 1 und 33 Hz (es wurden 7 bis 10 Reizperioden à 4s gegeben) und wurden so gewählt, daß keine ein ganzzahliges Vielfaches der anderen bildete. Die Abb. 16D-F zeigt Beispiele für drei verschiedene Reizkombinationen.

Die experimentellen Befunde ergaben (vgl. synchrone und asynchrone Reizung von drei Filamenten in Abb. 17A), daß der **Mittelwert der Reizfrequenzen** einer Kombination die **effektive Reizfrequenz** bildet. Zur Berücksichtigung unterschiedlicher Konvergenz von α-Axonen auf die Renshaw-Zelle wurde der Mittelwert zusätzlich nach dem jeweiligen Entladungsindex bei 1 Hz gewichtet. Schreibt man zur Abkürzung für Filament i $f_i = f_{AD}$ und $N_i = FI(1\ Hz)$, so gilt für den gewichteten Mittelwert der Reizfrequenzen:

$$\overline{f}_{AD} = \frac{\sum_{i=1}^{3} f_i \times N_i}{\sum_{i=1}^{3} N_i} \qquad (4)$$

Die Abb. 16 veranschaulicht ein Beispiel für tonische Entladungen einer Renshaw-Zelle (nach Adaptation) bei asynchroner Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten.

Reflektorische Aktivierung der Motoneurone bei 120 Hz führt zu asynchronen Entladungen der Motoneurone (Haase & Vogel, 1971a). Die so aktivierten Renshaw-Zellen zeigen ein ähnliches

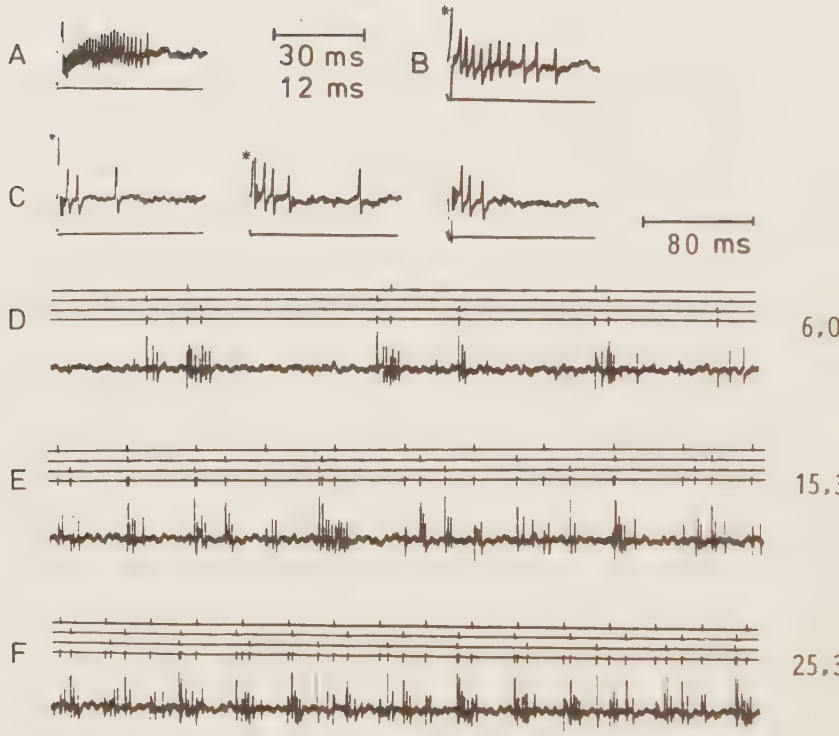


Abb.16: Aktivität einer Renshaw-Zelle bei asynchroner Reizung von drei Filamenten mit verschiedenen Frequenzkombinationen

A: Identifizierung der Zelle (Reizung der VW L7; 500 mV;1 Hz).

B: Antwort der Zelle bei synchroner Reizung der 3 Filamente (500 mV; 1 Hz).

C: Antwort der Zelle auf Reizung des 1. (links), 2. (Mitte) und 3. Filamentes (rechts); (1 V; 1 Hz).

A - C: Die unteren Registrierungen sind Reizmarken; mit * markierte Potentialänderungen sind Reizartefakte.

D - F: Antwort der Zelle nach Ablauf der Adaptation bei asynchroner Reizung der 3 Filamente. Die 4 oberen Registrierungen zeigen jeweils die Reizung des 3., 2. und 1. Filaments (f_{AD3}, f_{AD2} und f_{AD1}, von oben nach unten) und die Kombination der Reizung aller 3 Filamente.

Reizkombination	f_{AD1} (Hz)	f_{AD2} (Hz)	f_{AD3} (Hz)	$\overline{f}_{AD}$ (Hz)
D	5,3	5,9	6,7	6,0
E	11,1	14,3	20,0	15,3
F	20,0	25,0	30,3	25,3

Zeiteichung: 30 ms (A); 12 ms (B,C); 80 ms (D-F).

Entladungsmuster wie bei den vorliegenden Experimenten.

Um die Impulse der Renshaw-Zelle über einer Reizperiode zu zählen, konnte bei dieser Versuchsserie nicht die in Kap. 2.4 beschriebene Methode benutzt werden. Das dafür erforderliche konstante Reizintervall, das eine Eliminierung von Reizartefakten und Feldpotentialen ermöglichte, ist bei der asynchronen Reizung nicht gegeben (vgl. Abb. 16).

Die Reizartefakte konnten auch nicht rein rechnerisch - mit der bekannten Zahl der Reize/Reizperiode - eliminiert werden, da ihre Amplitude auf Grund synchroner und asynchroner Reizsituationen variierte und sie vom Amplituden-Diskriminator unregelmäßig mitgezählt wurden.

Die mittlere Entladungsfrequenz nach Adaptation (3. und 4.s der Reizperiode) wurde für gegebene Kombinationen von Reizfrequenzen folgendermaßen bestimmt:
Alle Potentialänderungen, also Renshaw-Zell-Entladungen und Artefakte, wurden jeweils vom Beginn eines Reizes bis zum nächsten Reiz in Zählintervallen von 50 µs gezählt. Der Zählvorgang wurde mit jedem Reiz wiederholt und die Anzahl der Impulse in den entsprechenden Zählintervallen aufsummiert. Alle Impulse, die bis zu 2 ms nach Reizbeginn auftraten, wurden als Artefakte angesehen, da Latenzmessungen der ersten Renshaw-Zell-Entladungen bei Reizung weniger konvergierender α-Axone (s. Kap. 3.5) Werte von mindestens 2 ms ergaben. Die Summe der Impulse der ersten 2 ms nach Reizbeginn wurde also von der Gesamtzahl aller Impulse abgezogen. Man erhält so die Zahl der Aktionspotentiale der letzten beiden Sekunden der Reizperioden (s.o.), aus der sich die mittlere, statische

Entladungsfrequenz (Imp/s) berechnen läßt.
Diese Auswertmethode ist allerdings mit einem Fehler behaftet, da sicherlich nicht alle gezählten Impulse bis zu 2 ms nach Reizbeginn als Artefakte anzusehen sind, denn in diese Zeit können auch Aktionspotentiale vom vorangegangenen Reiz eines anderen Filamentes fallen. Dieser Fehler läßt sich aus den Intervallverteilungen der Reize bei gegebener Frequenzkombination abschätzen und beträgt bei einer mittleren Reizfrequenz von 30 Hz etwa 8 %. Der Fehler ist abhängig von der Frequenz der Reize einer Kombination und der Phasenverschiebung der Reizfolgen.

3.2.2 Statische Frequenzkennlinien

Die statischen Frequenzkennlinien eines Experiments bei asynchroner Reizung von drei Filamenten zeigt die Abb. 17. In A sind sowohl die Kennlinien bei Reizung der einzelnen Filamente als auch die Kennlinie bei asynchroner Reizung aller drei Filamente dargestellt. In diesem Experiment konnte zusätzlich die Kennlinie bei synchroner Reizung aller drei Filamente ($f_{AD1} = f_{AD2} = f_{AD3}$) aufgenommen werden.
Unter all diesen Bedingungen tendiert die Entladungsrate der Renshaw-Zelle bei höheren Reizfrequenzen zur Sättigung, wobei der Sättigungswert bei größerer Konvergenz entsprechend höher liegt und schon bei niedrigeren Reizfrequenzen erreicht wird als bei geringerer Konvergenz aktiver α-Axone.

Die Abb. 17B zeigt die Anpassung einer Langmuir-Funktion (Gl. 1) an die Meßwerte der Zelle der Abb. 17A bei asynchroner Reizung. Die Langmuir-Funktion beschreibt demnach nicht nur die Sättigungscharakteristik von Renshaw-Zellen bei synchroner Reizung von α-Axonen, sondern auch die bei asynchroner Reizung.

Die Kennlinien bei synchroner und asynchroner Reizung der Filamente (Abb. 17A) zeigen einen nahezu identischen Verlauf. Die Größe der statischen Entladungsfrequenz einer Renshaw-Zelle scheint also bei gleichen mittleren Reizfrequenzen nicht davon abzuhängen, ob die auf diese Zelle konvergierenden α-Axone synchron oder asynchron aktiviert werden. (Auf Grund dieser Versuchsergebnisse wurde die Gl. 4 für die effektive

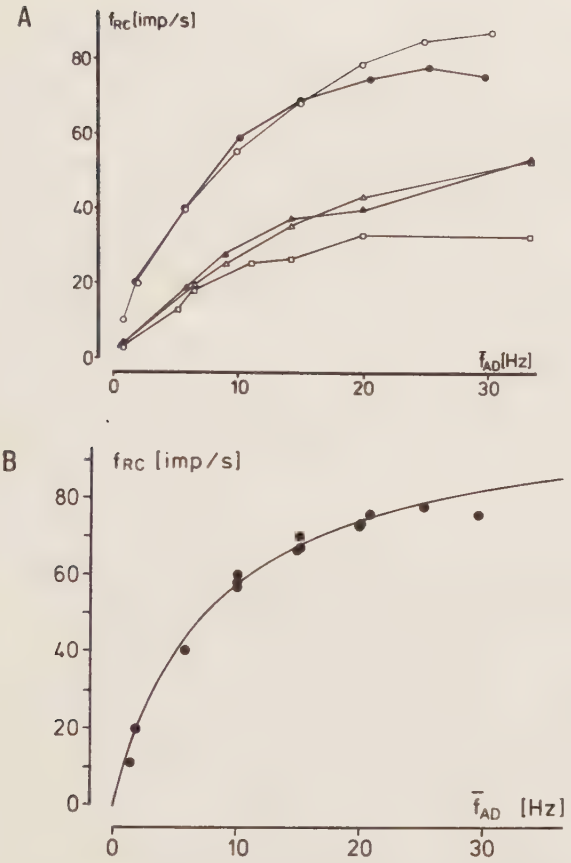


Abb.17 Statische Frequenzkennlinien einer Renshaw-Zelle bei asynchroner und synchroner Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten

Es wurden drei Filamente aus der VW L7 isoliert, die α-Axone enthielten, die auf die registrierte Renshaw-Zelle konvergierten.

A: Symbol	Filament	Reizung	FI (1Hz) (Imp/Reiz)
□	1	syn.	3,1
▲	2	syn.	3,7
△	3	syn.	3,5
○	1+2+3	syn.	10,0
●	1+2+3	asyn.	—

B: Asynchrone Reizung: Meßwerte von Abb. 17A und 2 weitere Werte bei $\bar{f}_{AD} \approx 10$, 15 und 20 Hz mit je drei verschiedenen Frequenzkombinationen.
Anpassung einer Langmuir-Funktion (G1. 1) mit
$k = 8{,}3$ Hz; $c = 104$ Imp/s

A+B: Abszissen: f_{AD} bei synchroner Reizung; $\bar{f}_{AD}$ (mittlere Reizfrequenz, G1.4) bei asynchroner Reizung.

Reizfrequenz aufgestellt.)
Zusätzlich wurde geprüft, ob die statische Entladungsfrequenz der Renshaw-Zellen von unterschiedlichen Reizfrequenzkombinationen abhängt, die einen gleichen Mittelwert ergeben. Ein Beispiel für drei verschiedene Kombinationen, die einen Mittelwert von $\bar{f}_{AD}$ = 10 Hz ergeben, ist in Tabelle 2 aufgeführt. Auf jede der drei Kombinationen sowie auf synchrone Reizung (10 Hz) antwortete die Zelle mit annähernd der gleichen statischen Entladungsfrequenz. Dies trifft auch auf andere mittlere Reizfrequenzen zu, was aus der Abb. 17B deutlich wird.

Tab. 2 Einfluß verschiedener Reizfrequenzkombinationen mit gleichem Mittelwert auf die statische Entladungsfrequenz bei asynchroner und synchroner Reizung von α-Axonen

Kombination		Reizfrequenz (Hz)				stat. Entladungsfrequenz (Imp/s)
		f_{AD1}	f_{AD2}	f_{AD3}	$\bar{f}_{AD}$	
asynchron	1	6,7	9,1	14,3	10,1	56,2
	2	10,0	10,2	10,5	10,2	57,8
	3	1,4	9,1	19,2	10,2	59,9
syn.	4	10,0	10,0	10,0	10,0	55,3

Die mittlere statische Entladungsfrequenz einer Renshaw-Zelle ist also abhängig von der mittleren Zahl der synchronen oder asynchronen Reize pro Sekunde. Bei der Mittelung bleiben allerdings die möglicherweise physiologisch relevanten Momentanfrequenzen der Motoneuron- und Renshaw-Zell-Entladungen, die ja beträchtlich variieren können (Abb. 16),unberücksichtigt.

3.3 Okklusion und Bahnung

Bei Rekrutierung mehrerer auf eine Renshaw-Zelle konvergierender α-Axone müssen zwangsläufig die synaptischen Erregungsprozesse dieser Zelle interagieren. Wenn durch diese Interaktion die Aktivität der Renshaw-Zelle bei Rekrutierung mehrerer α-Axone größer ist als die Summe der Aktivitäten bei Aktivierung der einzelnen Axone, handelt es sich um Bahnung.
Der umgekehrte Fall wird als Okklusion bezeichnet.
Das Phänomen der Okklusion bei Renshaw-Zell-Aktivitäten wurde schon von Renshaw (1946, seine Abb. 4) und Eccles et al. (1954) beschrieben, die zwei auf eine Renshaw-Zelle konvergierende Nerven einzeln oder gleichzeitig gereizt haben (elektrische Einzelreize). In diesen Experimenten wurden die Renshaw-Zellen allerdings von einer größeren Anzahl von α-Axonen aktiviert.
Die Frage ist nun, ob Okklusion auch bei verminderter Konvergenz vorkommt und ob sie von der Reizfrequenz abhängt.

Aus den im vorherigen Kapitel beschriebenen Versuchen läßt sich die Größe der Bahnung bzw. Okklusion berechnen, da in diesen Experimenten mehrere Filamente mit den enthaltenen α-Axonen, die auf eine Renshaw-Zelle konvergierten, sowohl einzeln als auch gemeinsam mit verschiedenen Frequenzen gereizt wurden. Ohne Interaktion der Erregungsprozesse wäre die Aktivität gleich der Summe der adaptierten Entladungsfrequenzen bei Reizung der einzelnen Filamente 1 - 3. Zieht man von dieser Summe die gemessene Aktivität bei Reizung aller

drei Filamente ab, so erhält man ein Maß für die Interaktion. Ist die gemessene Aktivitiät bei Reizung aller drei Filamente größer als die Summe (erwartete Aktivität), handelt es sich um Bahnung, ist sie kleiner, um Okklusion.
Abb. 18 zeigt die Abhängigkeit der Bahnung bzw. Okklusion von der Reizfrequenz f_{AD} bzw. der mittleren Reizfrequenz $\bar{f}_{AD}$ (Gl. 4) bei vier Renshaw-Zellen. Bei Reizfrequenzen $\leq$ 2 Hz, (die zu einer geringen erwarteten Aktivität führen), kann es zur Bahnung oder Okklusion kommen. Bedingt durch die besondere Methode der Auswertung dieser Experimente (s. Kap. 3.2.1) war zwar eine statistische Sicherung der Bahnung nicht möglich, aber durch Filmaufnahmen der Renshaw-Zell-Aktivität konnte in Einzelfällen eine Bahnung der Aktivität nachgewiesen werden.

Obwohl diese Experimente mit verminderter Konvergenz durchgeführt wurden, tritt bei höheren Reizfrequenzen immer Okklusion auf, die mit steigender Reizfrequenz zunimmt. Dieses Ergebnis ist unabhängig davon, ob die Axone synchron oder asynchron gereizt wurden.

Allerdings ist die Okklusion bei Reizkombinationen, bei denen die einzelnen Frequenzen stark divergierten, nicht so ausgeprägt: Für die Reizkombination 3 aus der Tab. 2 beträgt die Okklusion 13,3 Imp/s gegenüber 24,8 und 24,2 Imp/s bei den Kombinationen 1 und 2.

Hultborn & Pierrot-Deseilligny (1979) haben ebenfalls Bahnung bzw. Okklusion bei Renshaw-Zellen beschrieben. Die Zellen wurden erregt, indem gleichzeitig periphere Nerven tetanisch und ein Teil der Ventralwurzel mit Einzelreizen gereizt wurden.

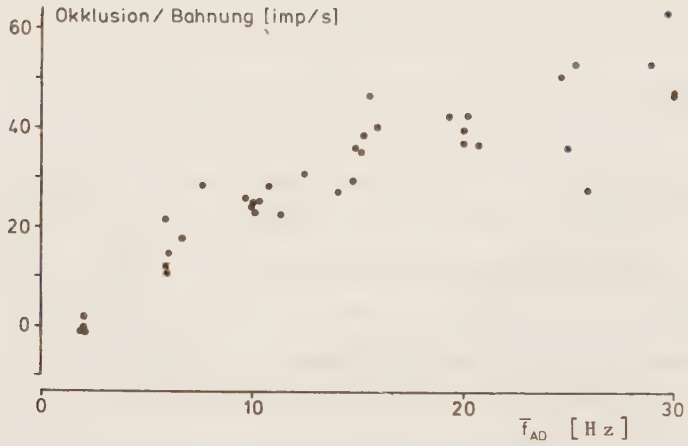


Abb. 18 Okklusion und Bahnung der Renshaw-Zell-Aktivität in Abhängigkeit von der Reizfrequenz

Punkte: Werte für Okklusion oder Bahnung bei gegebener Reizfrequenz aus vier Experimenten. Die Daten wurden aus den statischen Entladungsfrequenzen der in Kap. 3.2.2 beschriebenen Experimente (synchrone und asynchrone Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten) berechnet.
Okklusion wurde definiert als die Differenz von erwarteter Aktivität und Entladungsfrequenz bei Reizung aller drei Filamente; negative Werte entsprechen Bahnung.

Die Bahnung bzw. Okklusion wurde in Abhängigkeit von der erwarteten Aktivität (Summe der Renshaw-Zell-Aktivitäten bei alleiniger Reizung des Nerven bzw. der Ventralwurzel) bestimmt, wobei keine Adaptation abgewartet wurde.
Bei geringer erwarteter Aktivität gibt es ein Maximum der Bahnung, die mit steigender Aktivität in zunehmende Okklusion übergeht.
Da die erwartete Aktivität von der Reizfrequenz abhängt, ist die Tendenz der vorliegenden Versuchsergebnisse vergleichbar mit denen der genannten Autoren, obwohl sie die Okklusion **nicht** bei adaptierten Renshaw-Zell-Entladungen bestimmt haben.

3.4 Einfluß von Acetylcholin-Rezeptor-Blockern

Der Transmitter der rekurrenten Axonkollateralen ist - wie an der motorischen Endplatte auch - Acetylcholin, was erstmalig von Eccles et al. (1954, 1956) nachgewiesen wurde. Curtis & Ryall (1966 a,b,c) konnten nikotin- und muskarinartige Acetylcholin-Rezeptoren bei Renshaw-Zellen nachweisen, denen sie eine frühe und eine späte Antwort der Renshaw-Zell-Entladungen zugeschrieben haben.

Bei Reizung der Ventralwurzel antwortet die Renshaw-Zelle mit einer bis zu 50 ms dauernden Entladungssalve - der frühen Antwort. Dieser Salve folgt nach einer Entladungspause eine Erhöhung der Aktivität - die späte Antwort - die größer als die Spontanaktivität vor der Reizung ist.
Bei Reizung weniger auf eine Renshaw-Zelle konvergierender Axone (FI (1 Hz) = 4-6 Imp/Reiz) gibt es aber kaum noch eine späte Antwort (Curtis & Ryall, 1966c); d.h. bei verminderter Konvergenz scheinen nur nikotinartige Rezeptoren für die Renshaw-Zell-Aktivität verantwortlich zu sein.

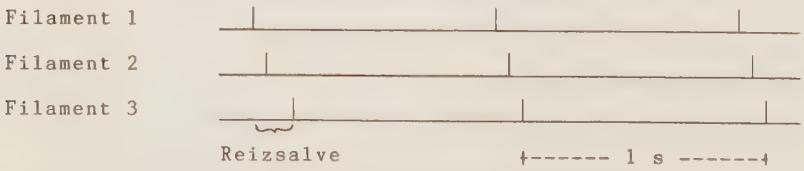
Nikotin- und muskarinartige Rezeptoren sind so definiert, daß sich die Wirkung von Acetylcholin durch Nikotin bzw. Muskarin simulieren läßt.
Die nikotinartigen Rezeptoren der Renshaw-Zellen lassen sich selektiv durch z.B. Dihydro- ß- Erythroidin (DHßE) blockieren, wohingegen Atropin sowohl die muskarin- als auch die nikotinartigen Rezeptoren blockt (die letzteren aber in schwächerem Ausmaß). In Bezug auf den Atropineffekt unterscheiden sich die zentralen Acetylcholin-Rezeptoren von den peripheren, bei denen Atropin selektiv die muskarinartigen Rezeptoren blockt (Über-

sicht bei Ryall, 1983).
Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, die Effektivität der Kopplung von α-Motoneuronen und Renshaw-Zellen mit Hilfe von hochwirksamen Blockern cholinerger Rezeptoren zu messen.
Da dies in erster Linie unter der Bedingung einer verminderten Konvergenz interessant war, wurden dazu nur Blocker von nikotinartigen Acetylcholin-Rezeptoren benutzt.

Bei 11 Experimenten wurde DHβE appliziert. DHβE ist ein neuromuskulärer Blocker mit Curare-ähnlicher Wirkung, der außerdem leicht blutdrucksenkend wirkt (Unna et al., 1944).(Wegen der künstlichen Beatmung kam der blutdrucksenkende Effekt aber nur bei wenigen Tieren zum Tragen und betrug dann höchstens 10 mmHg.) DHβE unterdrückt in Dosierungen von 0,2 - 2 mg/kg (i.v.) sehr effektiv die frühe Antwort von Renshaw-Zellen bei Reizung der Ventralwurzel (Amplitude supramaximal für α-Axone), allerdings nie die ersten 2-3 Aktionspotentiale (Eccles et al., 1954; Longo et al., 1960; Curtis et al., 1961; Curtis & Ryall, 1966c; Ryall, 1970; Haase & Vogel, 1971a).
In zwei Experimenten wurde statt DHβE der Ganglienblocker Mecamylamin (MEC) gegeben, der in einer Dosierung von 5 mg/kg (i.v.) die gleiche Wirkung auf die Renshaw-Zell-Aktivität hat wie DHβE (Ueki et al., 1961; Ryall et al., 1972; Piercey & Goldfarb, 1974), aber etwas stärker blutdrucksenkend wirkt (Stone et al., 1956).(Der Blutdruckabfall betrug in den vorliegenden Experimenten etwa 20 mmHg.)

3.4.1 Entladungsindex (1 Hz)

Die im folgenden beschriebene Versuchsserie sollte den Einfluß von DHßE/MEC auf Renshaw-Zell-Entladungen unter verschiedenen Reizbedingungen klären.
Es wurden zunächst Kontrollmessungen vor Injektion von DHßE/MEC durchgeführt. Dafür wurde der mittlere Entladungsindex der Zelle sowohl bei Reizung der gesamten Ventralwurzel (maximale Konvergenz) als auch bei Reizung eines von maximal drei auf die Zelle konvergierenden Filaments ermittelt.
Die Konvergenz aktiver α-Axone wurde in den verschiedenen Experimenten systematisch variiert, so daß der Entladungsindex bei 1 Hz zwischen 2 und 13 Imp/Reiz lag. Dann wurden die zwei oder drei Filamente asynchron gereizt. (Im Unterschied zu der im Kap. 3.2.1 beschriebenen asynchronen Reizung hatten die Reize in dieser Versuchsserie eine konstante Phasenbeziehung.) Dafür wurde jedes Filament mit der Frequenz von 1 Hz gereizt; die Reize waren untereinander zwischen 3 und 30 ms phasenverschoben. Für eine Reizserie von mindestens 40 Reizsalven blieb die Phasenverschiebung konstant (s.Skizze).



Der ermittelte Entladungsindex der Renshaw-Zelle wurde hierbei als Imp/Reizsalve definiert.

Nach den Kontrollmessungen wurde DHβE bzw. MEC über etwa 1 Minute i.v. injiziert und gleichzeitig jede Sekunde die Entladungssalve der Renshaw-Zelle bei maximaler Konvergenz kontrolliert. Wenn Dosierungserhöhung der Pharmaka die Zahl der Entladungen pro Reiz nicht weiter reduzierte (maximale Dosierung von DHβE: 1mg/kg, von MEC: 5 mg/kg), wurden die für die Kontrolle beschriebenen Messungen wiederholt. Die Wirkung von DHβE/MEC dauert 6-8 h an (Curtis et al., 1961). Da eine stabile Ableitung bei den vorliegenden Versuchen nur für maximal 3 - 4 h möglich war, wurde in keinem Experiment die Abnahme der Wirkung von DHβE/MEC beobachtet. Während eines Versuches blieb also der Entladungsindex FI (1 Hz) nach Applikation der Blocker annähernd konstant.

Die Abbildungen 19 und 20 zeigen den Einfluß von DHβE auf die Entladungen von zwei Renshaw-Zellen; die Kontrollaktivität der Zelle der Abb. 19 war etwas größer als die der Abb. 20. Bei maximaler Konvergenz kann der Entladungsindex auf minimal 3 Imp/Reiz gesenkt werden.

Gegenüber der Verminderung der frühen Antwort erhöht sich die späte Antwort bei maximaler Konvergenz (in 4 von 8 untersuchten Zellen) während der Injektion von DHβE von 5-8 Imp/s auf 15-20 Imp/s. Dieses Ergebnis bestätigt Untersuchungen von Curtis & Ryall (1966c) und Ryall (1970). Die späte Antwort ging aber innerhalb von einer Minute nach Injektion von DHβE wieder auf den Ausgangswert zurück.

Bei verminderter Konvergenz (Reizung eines Filamentes) zeigte sich unabhängig von der Größe der Kontrollaktivität immer eine

Abnahme der Entladungsindices, die aber nie Null wurden (Abb. 19, 20). Sogar bei nahezu minimaler Konvergenz blieb nach DHßE ein Aktionspotential pro Reiz, wie schon von Eccles et al. (1954, deren Abb. 11) erwähnt.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu denen von Curtis & Duggan (1969) und Ryall et al. (1971), die bei verminderter Konvergenz eine vollständige Blockade der Renshaw-Zell-Aktivität erzielten. Dieses Resultat ist aber evtl. auf ihre Methode der Antriebsverminderung durch Reduktion der Reizstärke zurückzuführen. Diese kann zu inkonstanten Reizbedingungen führen, da sich die Reizschwelle der α-Axone während eines Versuchs erhöhen kann.

Der Effekt von DHßE bei asynchroner Reizung ist geringer als bei synchroner Reizung. Bei Betrachtung der Abb. 19 und 20 erkennt man, daß bei der asynchronen Reizung von drei Filamenten 8 Imp/Reizsalve übrigbleiben im Gegensatz zu 3-4 Imp/Reiz bei synchroner Reizung aller α-Axone der Ventralwurzel L7. Die Tabelle 3 verdeutlicht, das dies im Mittel für alle in diesem Rahmen untersuchten Renshaw-Zellen gilt, auch bei sehr geringen zeitlichen Verzögerungen zwischen den Reizen bis zu 3 ms. (Eine sinnvolle minimale Verzögerung ist begrenzt durch die Latenz bei Renshaw-Zellen , vgl. Kap. 3.5; Reize mit Verzögerungen < 2 ms müßten den gleichen Effekt wie eine synchrone Reizung haben.)

Die Abbildungen 19 und 20 verdeutlichen auch, daß sich durch DHßE die Intervalle zwischen den ersten drei Aktionspotentialen kaum ändern. D.h., DHßE hat keinen Einfluß auf die Momentanfrequenz der frühen, hochfrequenten Aktionspotentiale der

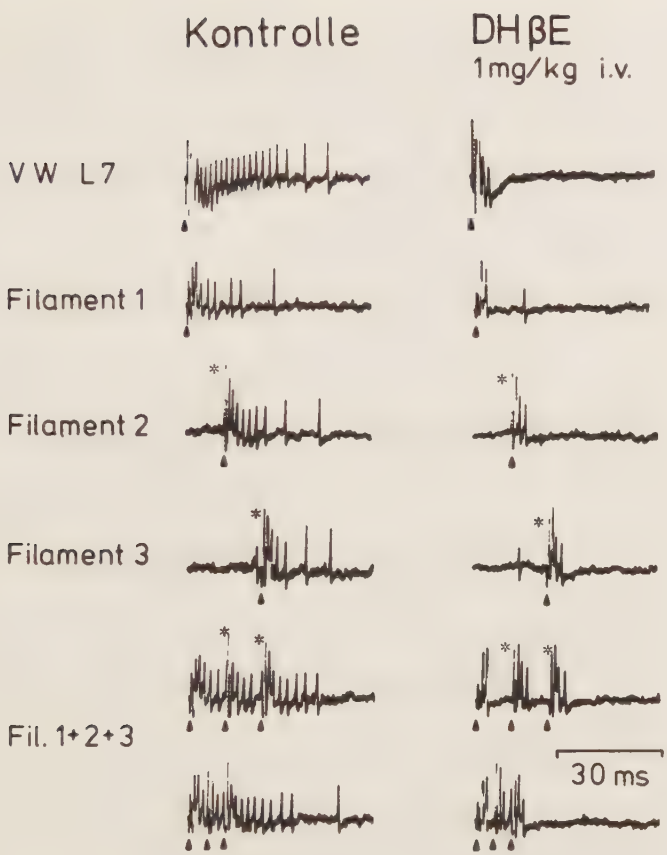


Abb.19 Einfluß von DHβE auf Renshaw-Zell-Entladungen bei synchroner und asynchroner Reizung

Antwort einer Renshaw-Zelle vor und nach Applikation von 1 mg/kg DHβE (i.v.) auf:
- Reizung der Ventralwurzel L7 (500 mV)
- Reizung von den Filamenten 1, 2 und 3 der VW L7 (je 1V)
- asynchrone Reizung aller drei Filamente 1+2+3; zeitliche Verzögerung der Reize: 10 ms (obere Spuren) und 5 ms (untere Spuren).

Die Dreiecke markieren jeweils den Zeitpunkt der Reize.
Frequenz der Reize und Reizsalven: 1 Hz.
Mit * markierte Potentialänderungen sind Reizartefakte.
Die Zeiteichung von 30 ms gilt für alle Registrierungen.

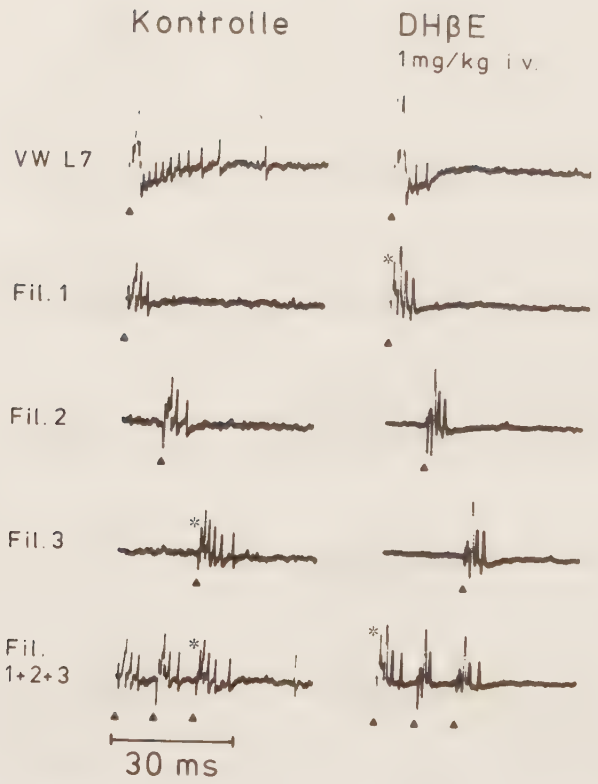


Abb.20 Einfluß von DHβE auf Renshaw-Zell-Entladungen bei synchroner und asynchroner Reizung

Antwort einer Renshaw-Zelle vor und nach Applikation von 1 mg/kg DHβE (i.v.) auf:
- Reizung der Ventalwurzel L7 (500 mV)
- Reizung von den Filamenten 1, 2 und 3 der VW L7 (je 1V)
- asynchrone Reizung aller drei Filamente 1+2+3; zeitliche Verzögerung der Reize: 10 ms

Die Dreiecke markieren jeweils den Zeitpunkt der Reize.
Frequenz der Reize und Reizsalven: 1 Hz.
Mit * markierte Potentialänderungen sind Reizartefakte.
Die Zeiteichung von 30 ms gilt für alle Registrierungen.
Im Unterschied zu der Zelle der Abb. 19 ist bei dieser Zelle die Kontrollaktivität geringer.

Tab.3 Mittlerer Entladungsindex von 13 Renshaw-Zellen vor und nach Applikation von DHβE/MEC bei synchroner oder asynchroner Reizung ; Frequenz der Reize und Reizsalven: 1 Hz

		FI (Kontolle) (Imp/Reiz[a])	FI (DHβE) (Imp/Reiz[a])
synchrone Reizung	**maximale Konvergenz** Ventralwurzel L7		
	Mittelwert±SD	17,8± 4,6	3,9±1,4
	Bereich	7,3-26,1	3,0-7,1
	Anzahl	13	13
	verminderte Konvergenz: ein Filament		
	Mittelwert±SD	4,7± 2,7	2,3±0,4
	Bereich	1,8-13,3	1,7-3,1
	Anzahl	30[b]	30[b]
asynchrone Reizung	zwei Filamente		
	Mittelwert±SD	7,7± 5,0	4,0±0,9
	Bereich	3,6-17,9	2,6-5,3
	Anzahl	22[c]	22[c]
	drei Filamente		
	Mittelwert±SD	12,2± 3,8	7,4±0,5
	Bereich	8,1-17,7	6,8-8,0
	Anzahl	8[d]	8[d]

a: **Reiz** bei synchroner, **Reizsalve** bei asynchroner Reizung.
b: Reizung von insgesamt 30 Filamenten bei 13 Renshaw-Zellen.
c: 22 Reizsituationen mit unterschiedlicher Phasenverschiebung bei 13 Renshaw-Zellen.
d: 8 Reizsituationen bei 3 Renshaw-Zellen.

Entladungssalve einer Renshaw-Zelle.

Die in Abb. 19 und 20 aufgeführten Ergebnisse gelten für alle Experimente dieser pharmakologischen Untersuchungen, d.h. auch für die beiden Experimente mit MEC. Eine Übersicht über die gemittelten Entladungsindices aller Experimente vor und nach Applikation von DHβE bzw. MEC gibt Tabelle 3.

Da sich die Wirkungen von DHβE und MEC auf den Entladungsindex von Renshaw-Zellen nicht unterscheiden, wird der Einfachheit halber im Folgenden nur noch von DHβE die Rede sein.
Definiert man die Wirkung (W) von DHβE als die Differenz des Kontroll-Entladungsindex(FI_K) und des Entladungsindex nach Gabe von DHβE (FI_{DHE}), so ergibt sich für alle Messungen ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen W und FI_K (Abb. 21):

$$W = FI_K - FI_{DHE} = b_1 \, (\, FI_K - b_2 \,)$$

Darin bedeuten b_1 die Steigung der Geraden und b_2 der Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse. Bei maximaler Wirkung von DHβE wäre $FI_{DHE} = 0$ und somit $W_{max} = FI_K$ (die unterbrochene Gerade in Abb. 21 beschreibt die maximale Wirkung von DHβE).
Die Meßwerte für synchrone Reizung (Punkte in Abb. 21), d.h. Reizung der Ventralwurzel und Reizung einzelner Filamente, liegen auf einer Geraden, die annähernd parallelverschoben zu der maximalen Wirkungsgeraden ist:

$$W_{synchron} = 0{,}9 \, (\, FI_K - 2{,}0 \,).$$

Da $b_1 \approx 1$, war der Entladungsindex nach DHβE nahzu unabhängig

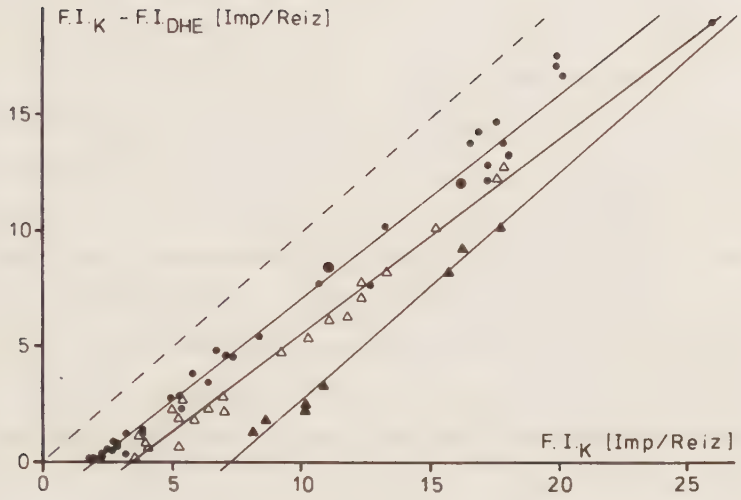


Abb.21 Wirkung von DHβE auf den Entladungsindex von Renshaw-Zellen bei synchroner und asynchroner Reizung

Reizfrequenz der Reize und Reizsalven: 1 Hz
Abszisse: Kontroll- Entladungsindex in (Imp/Reiz) bei synchroner bzw. (Imp/Reizsalve) bei asynchroner Reizung.
Ordinate: Wirkung W von DHβE als Differenz von $FI_{Kontrolle}$ und $FI_{DH\beta E}$ in (Imp/Reiz) oder (Imp/Reizsalve).

- ● Meßwerte von 13 Renshaw-Zellen bei synchroner Reizung (maximale bis verminderte Konvergenz). Regressiongerade $W = 0,9\ (FI_K - 2,0)$ mit Korrelationskoeffizient $r = 0,99$.
- △ Meßwerte von 6 Renshaw-Zellen bei asynchroner Reizung von zwei Filamenten der VW L7. $W = 0,8\ (FI_K - 3,5)$; $r = 0,99$
- ▲ Meßwerte von 3 Renshaw-Zellen bei asynchroner Reizung von drei Filamenten der VW L7. $W = 1,0\ (FI_K - 7,2)$; $r = 0,99$

Unterbrochene Gerade: maximale Wirkung von DHβE.

von dem Kontroll-Entladungsindex. Der Wert für b_2 gibt an, daß bei einem Entladungsindex FI_K = 2 Imp/Reiz die Wirkung von DHβE Null wird.

Die Meßwerte für asynchrone Reizung von zwei Filamenten (offene Dreiecke) und drei Filamenten (gefüllte Dreiecke in Abb. 21) liegen auf einer zunehmend weiter rechts verschobenen Geraden parallel zur maximalen Wirkungsgeraden; die Schnittpunkte mit der Abszisse liegen bei 3,5 Imp/Reizsalve (zwei Filamente) und 7,2 Imp/Reizsalve (drei Filamente).

Zusammenfassend kann man aus diesen pharmakologischen Untersuchungen bei einer Frequenz der Reize und Reizsalven von 1 Hz folgende Schlüsse ziehen:

- Unabhängig von der Anzahl aktiver konvergierender α-Axone (maximale - minimale Konvergenz) kommt es durch effektive cholinerge Transmitter-Blocker (DHβE, MEC) nie zu einer vollständigen Blockade der frühen Renshaw-Zell-Entladungen.
- Die Wirkung der Transmitter-Blocker (s. Abb. 19 und 20) geht bei minimaler Konvergenz gegen Null.
- Die Wirkung wird bei gegebener Kontrollaktivität bei asynchroner Reizung einer zunehmenden Anzahl von α-Axonen geringer (s. Abb. 21).

Es gibt also Reizsituationen, bei denen man die Wirkung von DHβE anhand der reduzierten Zahl der Aktionspotentiale nicht nachweisen kann (Abb. 20, Reizung von Fil. 1 oder 2). Würde eine Zelle durch asynchrone Reizung mehrerer Filamente erregt, deren getrennte Reizung jeweils einen FI (1 Hz) = 1 Imp/Reiz ergäbe, so müßte die Wirkung von DHβE gleich Null sein.

3.4.2 Statische Frequenzkennlinien

An 11 verschiedenen Renshaw-Zellen wurden 21 statische Frequenzkennlinien vor und nach intravenöser Gabe von DHβE ermittelt, davon 16 Kennlinien bei synchroner Reizung (verminderte und maximale Konvergenz aktiver α-Axone der Ventralwurzel L7) und 5 Kennlinien bei asynchroner Reizung (verminderte Konvergenz) von zwei oder drei Filamenten der VW L7.
Die Abbildungen 22 und 23 zeigen je ein Beispiel für den Einfluß von DHβE bei Reizung eines dünnen Ventralwurzelfilaments bzw. asynchroner Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten: nach Gabe von DHβE zeigt sich nicht länger die typische Sättigungscharakteristik der Kennlinien (vgl. Kap. 3.1 und 3.2), sondern ein Maximum der Entladungsfrequenz f_{RC} bei Reizfrequenzen um 10 - 20 Hz. Bei höheren Reizfrequenzen fällt f_{RC} gegen Null ab.
Diese Beschreibung trifft auf 14 der 19 ermittelten Kurven bei verminderter Konvergenz (synchrone und asynchrone Reizung) zu. Bei 4 Kennlinien fiel die Entladungsfrequenz nach Durchlaufen eines Maximums nicht auf Null ab, sondern auf einen konstanten Wert; in einem Fall ergab sich die typische Frequenzkennlinie mit Sättigungscharakteristik. Die 5 abweichenden Kurvenverläufe können nicht mit einer geringeren Wirkung von DHβE auf den Entladungsindex bei einer Reizfrequenz von 1 Hz erklärt werden.

Unabhängig von synchroner oder asynchroner Reizung von dünnen Ventralwurzelfilamenten nimmt also bei den meisten

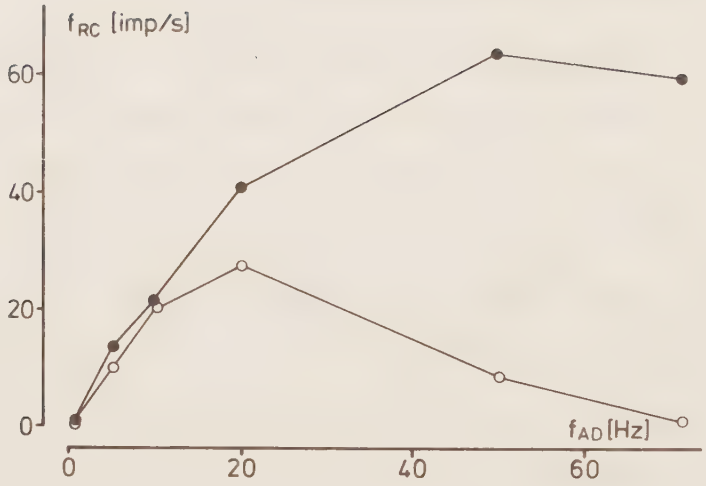


Abb. 22 Einfluß von DHβE auf die statische Frequenzkennlinie einer Renshaw-Zelle bei synchroner Reizung weniger α-Axone

Meßdaten: Mittlere statische Entladungsfrequenzen als Funktion der Reizfrequenz; Reizung eines Ventralwurzelfilaments von L7

Punkte: Kontrollmessung
FI_K (1 Hz) = 2,53 ± 0,55 Imp/Reiz

Kreise: 30 min nach Applikation von DHβE (1 mg/kg; i.v.)
FI_{DHE} (1 Hz) = 1,98 ± 0,14 Imp/Reiz

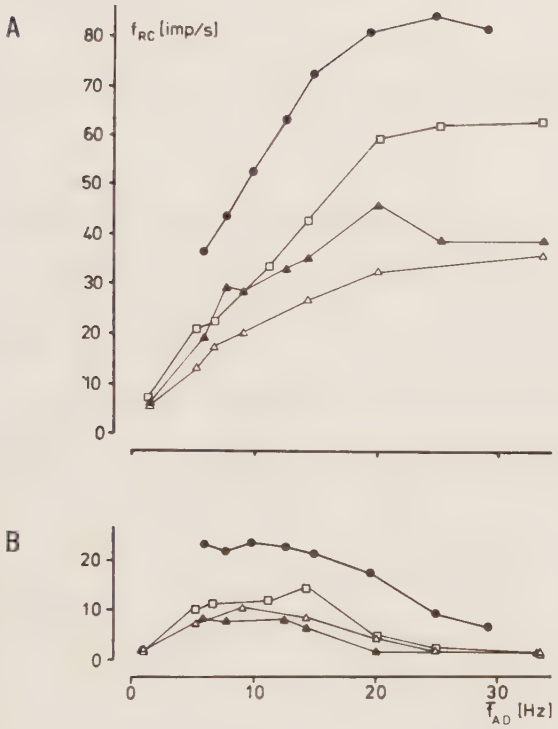


Abb. 23 Einfluß von DHβE auf statische Frequenzkennlinien einer Renshaw-Zelle bei synchroner und asynchroner Reizung

Es wurden drei Filamente aus der Ventralwurzel L7 isoliert, die Axone enthielten, die auf die registrierte Renshaw-Zelle konvergierten.
Frequenzkennlinien vor (A) und 30 Minuten nach Applikation von DHβE (1 mg/kg; i.v), (B).

Symbol	Filament	Reizung	FI_K (1Hz) (Imp/Reiz)	FI_{DHE} (1Hz)
□	1	syn.	5,4	2,0
▲	2	syn.	4,6	2,0
△	3	syn.	4,3	2,0
●	1+2+3	asyn.	-	-

Renshaw-Zellen die Wirkung von DHßE auf die statischen Entladungsfrequenzen bei Reizfrequenzen über 20 Hz zu. Bei Reizfrequenzen über 30 - 50 Hz kann die Wirkung sogar maximal sein.

In zwei Experimenten wurde der Einfluß von DHßE auf die Kennlinien bei maximaler Konvergenz untersucht. Die Ergebnisse sind widersprüchlich: Einmal nimmt die Wirkung mit steigender Reizfrequenz immer mehr zu, einmal ist sie unabhängig von der Reizfrequenz (= Kennlinie mit Sättigungscharakteristik). Es sind also weitere Untersuchungen notwendig, um zu klären, ob der Einfluß von DHßE dabei prinzipiell anders ist, als bei verminderter Konvergenz.

3.4.3. Okklusion und Bahnung

Aus den beiden Experimenten, bei denen nach Gabe von DHβE drei Ventralwurzelfilamente sowohl einzeln als auch gemeinsam mit verschiedenen Frequenzen gereizt wurden, läßt sich die Größe der Bahnung bzw. Okklusion bestimmen.
Die Abb. 24 zeigt den Vergleich der Okklusion bzw. Bahnung in Abhängigkeit von der Reizfrequenz vor und nach Applikation von DHβE. Im Gegensatz zu Ergebnissen vor DHβE wird danach die Okklusion mit zunehmender Reizfrequenz geringer und geht für $f_{AD} > 20$ Hz in Bahnung über. Dies stimmt überein mit der Tatsache, daß die erwartete Aktivität nach Applikation von DHβE mit zunehmender Reizfrequenz > 15 Hz abnimmt (Abb. 23). D.h. bei geringer erwarteter Aktivität führt die Interaktion von synaptischen Erregungsprozessen - wie schon in Kap. 3.3 angedeutet - zur Bahnung der Renshaw-Zell-Aktivität.

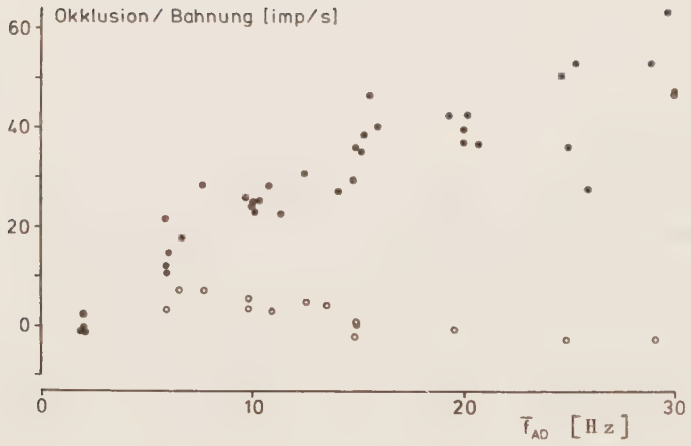


Abb. 24 Vergleich von Okklusion und Bahnung der Renshaw-Zell-Aktivität in Abhängigkeit von der Reizfrequenz vor und nach Applikation von DHβE (1mg/kg; i.v.)

Punkte: Werte für Okklusion und Bahnung aus vier Experimenten vor der Applikation von DHβE; (=Abb. 18).

Kreise: Werte für Okklusion und Bahnung von zwei Experimenten nach Applikation von DHβE. Die Daten wurden aus statischen Entladungsfrequenzen bei synchroner und asynchroner Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten berechnet.

3.5 Latenzen

Während der Untersuchungen an Renshaw-Zellen bei Reizung weniger auf eine Zelle konvergierender α- Axone fiel auf, daß die Zeit vom Beginn eines Reizes bis zum Auftreten des ersten Aktionspotentials der Renshaw-Zelle, also die Latenz, viel größer sein kann, als dies bei monosynaptischen Ereignissen zu erwarten wäre.
Schon aus Beobachtungen von Renshaw (1946, seine Abb. 3) geht hervor, daß sich mit abnehmender Rekrutierung von α-Axonen nicht nur die Anzahl der Renshaw-Zell-Entladungen vermindert, sondern auch die Latenz zunehmend größer wird: Die kürzeste Latenz bei maximaler Konvergenz entspricht einer Synapsenzeit, also 0,6 - 0,7 ms; dagegen beträgt die Latenz bis zu 2 ms, wenn die Reizstärke derart vermindert wird, daß auf einen Reiz nur ein Aktionspotential folgt.
Ryall & Piercey (1971) und Headley et al. (1975, bei Ratten) haben bei solchen Versuchen an Renshaw-Zellen ähnliche Latenzen gefunden. Eccles et al. (1954) konnten nach Verminderung der Konvergenz durch Reizung eines Teils der auf die Renshaw-Zelle konvergierenden α-Axone ebenfalls Latenzen von 2 ms nachweisen.

In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß bei Verminderung der Konvergenz durch Reduktion der Reizstärke - im Gegensatz zur Teilung der Ventralwurzel in Filamente - die Aktivierung großer α-Axone bevorzugt wird.

Für eine systematische Untersuchung wurden deshalb Latenzen an 18 Renshaw-Zellen bei unterschiedlicher Konvergenz als

Funktion der Reizfrequenz gemessen.
Dafür wurden für jede Zelle und jeweils für Reizfrequenzen zwischen 0,5 und 100 Hz (3-10 Reizperioden à 5 s) Latenzhistogramme gebildet. Aus diesen Histogrammen, in denen die relative Häufigkeit von Latenzen in % vom jeweiligen Maximalwert aufgetragen ist, wurden die Mittelwerte der Latenzen und deren Standardabweichung bestimmt.
Die Messungen bestätigen zunächst einmal die schon von Renshaw und Eccles gefundenen Ergebnisse, d.h. je geringer die Anzahl aktiver konvergierender α-Axone, desto größer wird die Latenz (Reizfrequenz 0,5 Hz); die Latenzen betragen allerdings bis zu 8 ms.
Beim Vergleich der Latenzen verschiedener Zellen zeigten etwa die Hälfte der untersuchten Zellen bei 0,5 Hz nahezu konstante Latenzen, wohingegen bei den anderen Zellen - besonders bei minimaler Konvergenz - Latenzfluktuationen auftraten. Die Abb. 25 zeigt in jeweils 5 superponierten Aufnahmen die Konstanz der Latenzen bei einer Renshaw-Zelle sowohl bei verminderter Konvergenz (B), als auch bei minimaler Konvergenz (C). Die Mittelwerte von jeweils 40 Messungen betragen 2,8 ± 0,1 ms (B) und 3,0 ± 0,1 ms (C). Bei maximaler Konvergenz ist die Latenz 1 ms. Ein repräsentatives Beispiel fluktuierender Latenzen ist in Abb. 26 dargestellt, wo unter A die Aktivität einer Renshaw-Zelle bei maximaler Konvergenz konstant nach 1 ms beginnt, während bei verminderter Konvergenz (B) die Latenz zwischen 2,2 und 6,1 ms schwankt (Mittelwert von 40 Messungen: 4,7 ± 0,7 ms); zu Latenzfluktuationen s. auch Abb. 29, Kontrolle.

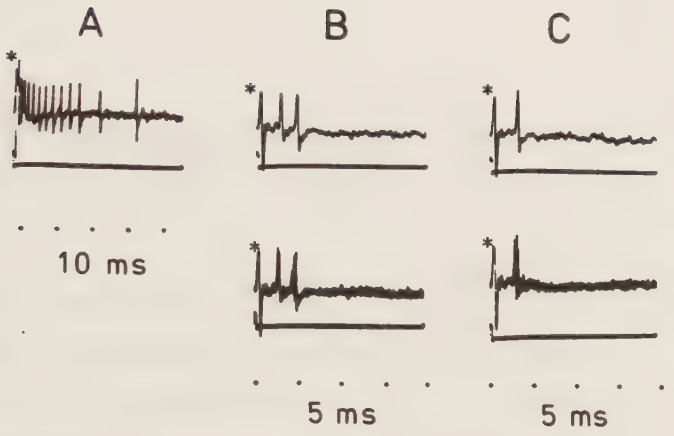


Abb. 25 Konstanz der Latenzen von Renshaw-Zell-Entladungen bei verminderter und minimaler Konvergenz

A: Antwort der Zelle auf Reizung der Ventralwurzel L7 (0,5 Hz; 500 mV);
Latenz: 1 ms

B: Antwort der Zelle auf Reizung eines Ventralwurzelfilaments (0,5 Hz; 1 V).
oben Einzelaufnahme, Latenz: 2,8 ms
unten 5 superponierte Aufnahmen.

C: Antwort der Zelle nach nochmaliger Unterteilung des Filaments (0,5 Hz; 1,2 V).
oben Einzelaufnahme, Latenz: 3,0 ms
unten 5 superponierte Aufnahmen.

Die mittlere Spur jeder Einzelabb. ist die Reizmarke.
Zeiteichung: Punkteabstand 10 ms (A), 5 ms (B+C).
Die mit * markierten Potentialänderungen sind Reizartefakte und Feldpotentiale.

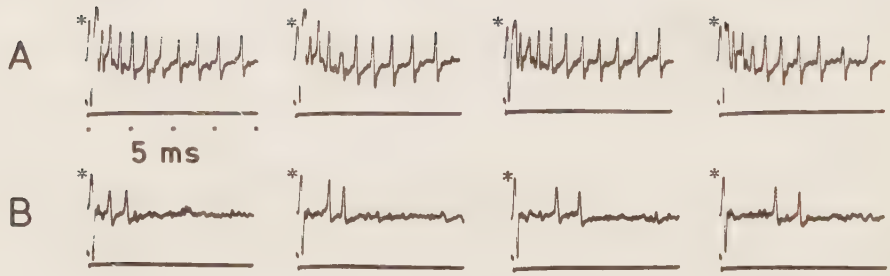


Abb. 26 Latenzfluktuationen von Renshaw-Zell-Entladungen bei verminderter Konvergenz

A: Antwort der Zelle auf Reizung der Ventralwurzel L7 (0,5 Hz; 400 mV).
Latenz jeweils 1 ms

B: Antwort der Zelle auf Reizung eines Ventralwurzelfilaments (0,5 Hz; 1 V).
Latenzen von links nach rechts:
2,2 ms; 3,6 ms; 5,0 ms; 6,1 ms.

Die untere Spur jeder Einzelabb. ist die Reizmarke.
Zeiteichung: Punkteabstand 5 ms für alle Registrierungen.
Die mit * markierten Potentialänderungen sind Reizartefakte und Feldpotentiale.

Die Latenzhistogramme für verschiedene Reizfrequenzen dieser beiden Renshaw-Zellen zeigt die Abb. 27, wo unter A die Latenzen der Zelle mit der geringen und unter B die Latenzen der Zelle mit der großen Fluktuation dargestellt sind. Die Abbildungen demonstrieren eine Zunahme der Fluktuation und der mittleren Latenz mit steigender Reizfrequenz (die Mittelwerte sind als Dreiecke auf den jeweiligen Abszissen gekennzeichnet). Die Meßergebnisse sind typisch für alle untersuchten Renshaw-Zellen. Bei den Zellen, die schon bei 1 Hz eine große Fluktuation zeigen, werden die Mittelwerte und die Streuungen mit zunehmender Reizfrequenz entsprechend größer als bei den anderen Zellen. Aber bei allen Experimenten liegt die größte Zunahme des Mittelwertes und der Streuung bei Reizfrequenzen zwischen 0,5 und 20 Hz. Bei höheren Reizfrequenzen sind die Mittelwerte nahezu konstant oder werden sogar wieder kleiner.

Eine proportionale Zunahme der mittleren Latenz mit der Reizfrequenz ist auch nicht zu erwarten, da bei höheren Reizfrequenzen die Latenzfluktuation durch das abnehmende Reizintervall begrenzt wird.

Eine Zunahme der Latenz bei höheren Reizfrequenzen wurde auch bei Eccles et al. (1954) erwähnt.

Nach diesen Ergebnissen sieht es so aus, als ob es bezüglich der Latenz zwei Populationen von Renshaw-Zellen gibt. Untersuchungen an einer Zelle, bei der sich die Latenz im Verlauf des Experimentes änderte, zeigen jedoch, daß die Latenz kein Unterscheidungsmerkmal darstellt: Bei einer Renshaw-Zelle (vergl. Abb. 26 und 27B) ergaben erneute Latenzmessungen nach

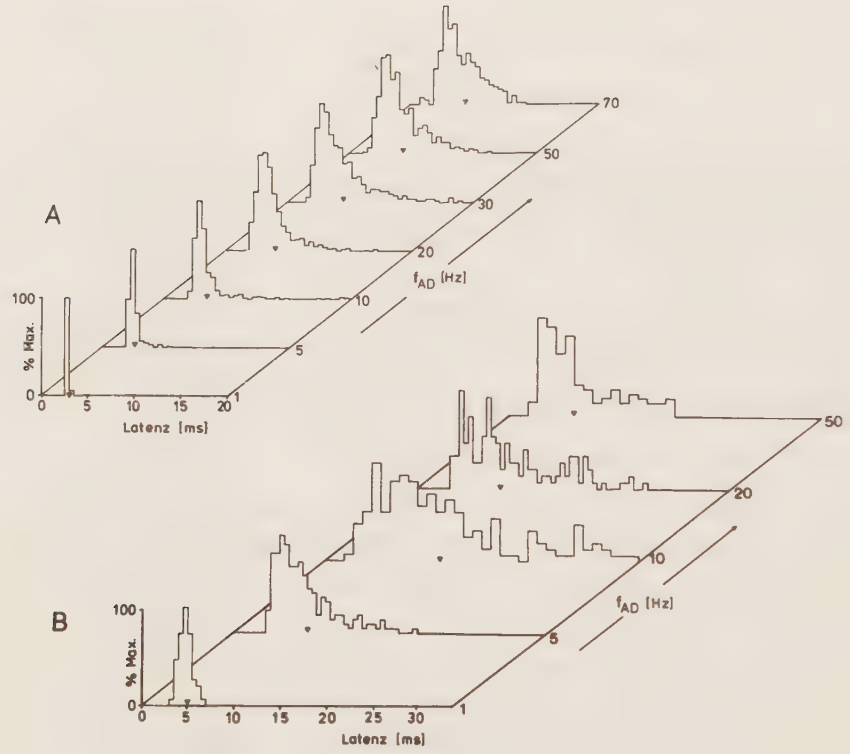


Abb. 27 Latenzhistogramme von zwei Renshaw-Zellen bei Reizung je eines Ventralwurzelfilaments bei verschiedenen Frequenzen

A: FI (Hz) = 1,08 Imp/Reiz; (Latenzen der Zelle, deren Entladungen in Abb. 25 dargestellt sind.

B: FI (Hz) = 1,78 Imp/Reiz; (Latenzen der Zelle, deren Entladungen in Abb. 26 dargestellt sind.

1.Abszisse: Latenz in ms.

Ordinate: relative Häufigkeit von Latenzen in % vom jeweiligen Maximalwert bei gegebener Reizfrequenz.

2.Abszisse: Reizfrequenz in Hz.

Die einzelnen Histogramme berücksichtigen jeweils eine unterschiedliche Anzahl von Meßwerten, mindestens aber 40.

Dreiecke: Mittelwerte der Latenzen.

Beendigung einer Versuchsreihe geringere Mittelwerte und Streuungen als zu Beginn der Versuchsreihe: Der Mittelwert von 40 Messungen betrug bei 0,5 Hz nur noch 3,0 ± 0,3 ms gegenüber 4,7 ± 0,7 ms.

Die Ursache für die unterschiedlichen Latenzen und deren Fluktuation scheint mit der Menge von Acetylcholin zusammenzuhängen, die nach einer Erregung der rekurrenten Axonkollateralen der postsynaptischen Membran zur Verfügung steht. Dafür sprechen folgende Meßergebnisse:

1. Bei maximaler oder wenig verminderter Konvergenz sind die Latenzen bei Einzelreizung minimal und relativ konstant; in diesen Fällen ist die momentane Acetylcholin-Konzentration relativ groß. In dem Maße, wie die Konvergenz vermindert wird, nehmen die Latenz und deren Fluktuation zu.
2. Mit zunehmender Reizfrequenz werden die Latenzen und Fluktuationen ebenfalls größer. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen von Kuno & Rudomin (1966, deren Abb. 4) zu erwähnen. Sie haben nach Reizung eines peripheren Nerven die Acetylcholin-Menge in der Flüssigkeit gemessen, mit der das Lumbosakralmark perfundiert wurde. Mit zunehmender Reizfrequenz nahm die Acetylcholin-Menge pro Reiz ab.
3. Der Acetylcholinesterase-Hemmer Eserin beeinflußt unter bestimmten Reizbedingungen die Latenzen und deren Fluktuationen: In einem Experiment stieg nach i.v. Applikation von Eserin (0,1 mg/kg) der Entladungsindex der Renshaw-Zelle bei Reizung der Ventralwurzel S1 (Reizfrequenz 1 Hz) von 13 auf 25 Imp/Reiz (Abb.28), die Latenz von 1 ms änderte sich jedoch nicht.

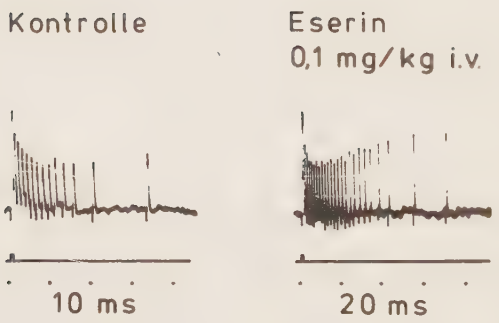


Abb. 28 Einfluß von Eserin auf die Aktivität einer Renshaw-Zelle bei Reizung der Ventralwurzel

Antwort der Renshaw-Zelle auf Reizung der Ventralwurzel S1 (1 Hz; 400 mV) vor und nach Applikation von Eserin. Die mittleren Spuren sind jeweils Reizmarken, die unteren Zeitmarken.

Bei Reizung eines Filaments aus S1 (Abb. 29) stieg der Entladungsindex von 2,5 auf 3,5 Imp/Reiz (Mittelwerte von je 10 Messungen), während die mittlere Latenz von 5,3 ± 1,3 ms auf 2,4 ± 0,4 ms sank.

Durch den Acetylcholinesterase-Hemmer steigt die momentane Konzentration von Acetylcholin an der subsynaptischen Renshaw-Zell-Membran, was sowohl die Dauer der Entladungssalve vergrößert, als auch die Latenz verringert. Eine Verringerung der Latenz ist allerdings nur bei verminderter Konvergenz möglich, da die Latenz bei maximaler Konvergenz kaum kürzer werden kann.

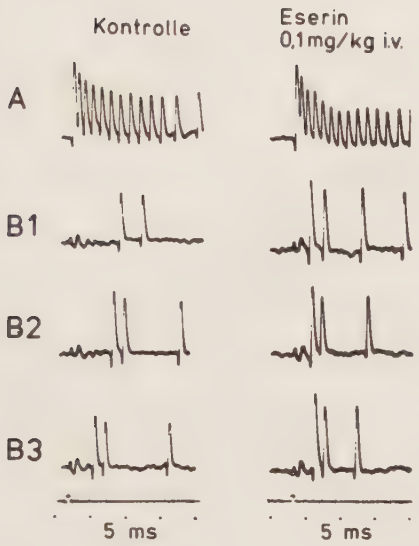


Abb. 29 Einfluß von Eserin auf die Aktivität und Latenz einer Renshaw-Zelle

A: Antwort der Zelle auf Reizung der Ventralwurzel S1 (1 Hz; 400 mV).
Latenzen (Kontrolle und Eserin): 1 ms

B1- B3: Antwort der Zelle auf Reizung eines Ventralwurzelfilaments von S1 (1 Hz, 1 V).
Latenzen (Kontrolle):
6,8 ms (B1); 5,7 ms (B2) und 3,4 ms (B3)
Latenzen (Eserin):
2,4 ms (B1); 2,8 ms (B2) und 2,4 ms (B3)
Die untersten Spuren der Abbildung sind jeweils Reiz- und Zeitmarken für die Abb. A, B 1 - 3.
Die Registrierungen stammen von derselben Zelle wie die von Abb. 28.

4. Experimente von Quastel & Curtis (1965) ergaben nach Gabe von Hemicholinium (Blocker der Acetylcholinsynthese), daß sich die Latenz der Renshaw-Zell-Entladungen bei maximaler Konvergenz bis auf 5,8 ms erhöhen kann und der Entladungsindex kleiner wird.
5. Durch DHβE wird weder die Latenz, noch deren Fluktuation verändert: In 5 Experimenten waren die Latenzen und Streuungen vor und nach Gabe von DHβE sowohl bei Reizung der Ventralwurzel als auch bei Reizung eines Ventralwurzelfilamentes mit verschiedenen Frequenzen nahezu gleich. Ein Beispiel dafür bei verminderter Konvergenz zeigt die Abb. 30.
Da DHβE nicht die Abgabe von Acetylcholin in den subsynaptischen Spalt verhindert (Kuno & Rudomin, 1966), bleibt die momentane Acetylcholin-Konzentration bei gegebener Reizfrequenz und Konvergenz vor und nach Gabe von DHβE konstant. Dies könnte erklären, warum DHβE die Latenz nicht beeinflußt, obwohl bei maximaler Konvergenz der Entladungsindex (1 Hz) durch DHβE stark verringert wird (vgl. Kap. 3.4.1).

Die Acetylcholin-Konzentration wird aber nicht der einzige Faktor sein, der einen Einfluß auf die Größe und Fluktuation der Latenzen hat (diese können im Verlaufe eines Experimentes variieren, ohne daß die Konvergenz experimentell geändert wird). Es könnte sich auch um die Wirkung supraspinaler Hemmung oder Förderung von Renshaw-Zellen handeln (Haase & Vogel, 1971b; Ross et al., 1982; Thewißen, 1985; Übersicht bei Baldissera et al., 1981), die sich im Verlauf des Experimentes geändert hat.

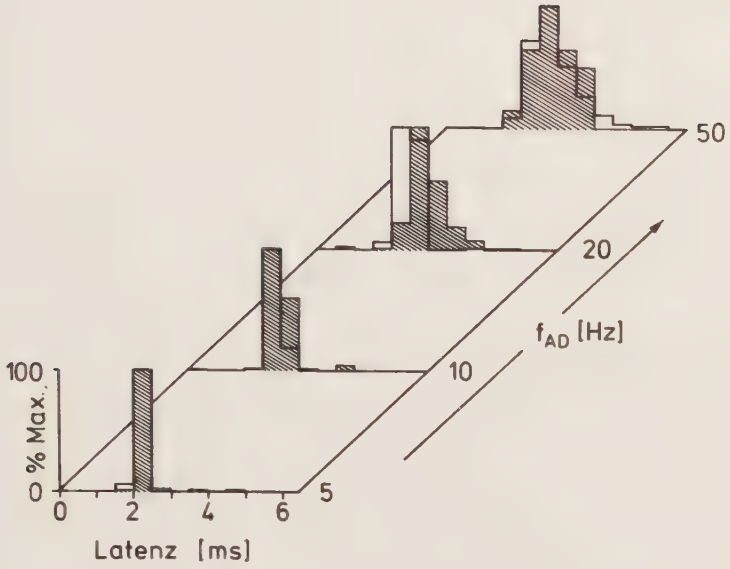


Abb. 30 Einfluß von DHβE auf die Latenz einer Renshaw-Zelle bei Reizung eines Ventralwurzelfilaments mit verschiedenen Frequenzen

Kontrollmessungen:
Latenzhistogramme mit dicker Kontur
FI (1 Hz) = 2,5 Imp/Reiz

Messungen 30 Minuten nach Applikation von DHβE (1 mg/kg; i.v.):
schraffierte Latenzhistogramme
FI (1 Hz) = 2,0 Imp/Reiz

Zu den Achsen s. Abb. 27.

4 Diskussion

4.1 Methodenkritik

Für die vorliegenden Untersuchungen wurden Eingangs-Ausgangs-Beziehungen von Renshaw-Zellen bei Reizung einzelner oder mehrerer dünner Ventralwurzelfilamente erstellt.
Ein Vorteil der Aktivierung der α-Motoneurone durch elektrische Reizung ihrer Axone ist die kontrollierte Variation der Dauer und Frequenz der Motoneuronentladungen, die bei synaptischer Erregung der Motoneurone nicht möglich ist.
Der Arbeitsbereich willkürlich oder reflektorisch erregter Motoneurone erstreckt sich bei tonischen Kontraktionsformen von 6 bis 35 Imp/s (Übersicht bei Freund, 1983). Bei ballistischen Bewegungen treten zwar Entladungsfrequenzen bis 150 Hz auf (Marsden et al., 1971; Tanji & Kato, 1972; Desmedt & Goudaux, 1977), aber nur für kurze Zeit (ca. 100 ms). Für eine umfassende Darstellung statischer und dynamischer Renshaw-Zell-Eigenschaften erfolgte die Reizung der α-Axone mit Reizfolgen, deren Frequenz zwischen 0,2 und 100 Hz variiert wurde.
Bei der Erregung von Renshaw-Zellen durch Reizung eines funktionellen Minimums an Motoraxonen wurde die genaue Zahl der gereizten Motoraxone, die auf eine Renshaw-Zelle konvergierten, nicht erfaßt. Es ist zwar möglich, die Anzahl der α-Axone in dem gereizten Filament mit morphologischen Methoden zu bestimmen. Da aber nicht alle Axone auf jede Renshaw-Zelle konvergieren, und außerdem ca. 20 % der α-Motoneurone keine Kollateralen haben (Cullheim & Kellerth, 1978a; Scheibel & Scheibel, 1966),

bleibt auch mit dieser Methode unklar, wieviele der nachgewiesenen Axone tatsächlich auf die Renshaw-Zelle konvergieren. Es ist aber wahrscheinlich, daß beim funktionellen Minimum nur sehr wenige, evtl. nur ein einzelnes auf die Zelle konvergierendes Axon gereizt wird. Denn bei intrazellulärer Stromreizung von Motoneuronen können auf jedes Aktionspotential des α-Motoneurons (bis ca. 20 Hz) schon 2-3 Aktionspotentiale der Renshaw-Zelle folgen (Ross et al., 1976).

Abgesehen davon, daß solche Experimente für systematische Untersuchungen wenig geeignet sind, enthält die Methode des Antriebs von Renshaw-Zellen über intrazellulär gereizte Motoneurone einen Stichprobenfehler: Mit Mikroelektroden gelingt der Einstich häufiger in große Motoneurone. Dagegen werden durch die Teilung einer Ventralwurzel in sehr dünne Filamente keine großen oder kleinen Motoraxone selektiert. Es ist sogar wahrscheinlich, daß mal kleine, mal große, im Mittel also eine repräsentative Stichprobe der Motoraxone in den Filamenten isoliert wurde.

Diese Differenzierung des Antriebs von Renshaw-Zellen durch kleine oder große Motoneurone kann insofern von Bedeutung sein, als noch unklar ist, ob die Aktivierung der Renshaw-Zellen dabei gleich effektiv ist (s. Kap. 4.4).

4.2 Statische und dynamische Eigenschaften von Renshaw-Zellen

4.2.1 Statische Eigenschaften

Bei synaptischer Aktivierung von Renshaw-Zellen über ein funktionelles Minimum an Motoraxonen zeichnen sich die meisten statischen Frequenzkennlinien (40 von 42) durch eine Sättigungscharakteristik aus: Bis zu einer Reizfrequenz von ca. 10-30 Hz nimmt die Entladungsfrequenz der Renshaw-Zelle annähernd linear zu und nähert sich bei höheren Frequenzen einem Sättigungswert.

Eine Tendenz zur Sättigung der statischen Entladungsfrequenzen deutete sich schon in den wenigen Experimenten an, bei denen die Renshaw-Zellen durch einzelne, intrazellulär erregte Motoneurone aktiviert wurden (Ross et al., 1976; van Keulen, persönl. Mitteilung).
Da auch die Frequenzkennlinien bei Reizung der gesamten Ventralwurzel oder eines großen Teils davon diese Sättigungscharakteristik zeigen (Haase, 1963, Umrechnung der Entladungsindices seiner Abb. 4; Kuschmierz, 1980; Cleveland et al., 1981), ist sie unabhängig von der Anzahl aktiver konvergierender α-Motoneurone. Nur die Höhe des Sättigungswertes hängt ab von dem Entladungsindex der Renshaw-Zelle bei 1 Hz, d.h. von der Konvergenz.
Da bei Reizung von Ventralwurzelfilamenten große und kleine Motoneurone aktiviert werden, kann man davon ausgehen, daß es unabhängig von der Größe der Motoneurone eine Sättigung der statischen Frequenzkennlinien gibt.

Es gibt aber Ausnahmen, bei denen die Kennlinien nach Durchlaufen eines Maximums gegen Null abfallen (vgl. vorliegende Ergebnisse, S. 27 und Ross, 1976, seine Abb. 16). Dies ist evtl. auf ein unterschiedliches Verhalten der synaptischen Verbindungen von Motoneuronkollateralen auf Renshaw-Zellen zurückzuführen.

Erregt man eine Renshaw-Zelle nicht synaptisch, sondern durch intrazelluläre Stromreizung, ergibt sich dagegen eine lineare Beziehung zwischen der Stromstärke und den resultierenden adaptierten Renshaw-Zell-Entladungen (Ross, 1976; Hultborn & Pierrot-Deseilligny, 1979).

Ein ähnliches Verhalten wie die Renshaw-Zellen zeigen die α -Motoneurone:
1. die nicht-lineare Frequenzcharakteristik bei synaptischer Aktivierung (Redman et al., 1968; Hultborn et al., 1971) und
2. die lineare Strom-Frequenz-Beziehung bei injiziertem Strom (Granit et al., 1963; Übersicht bei Granit, 1970, S. 141 ff.).
Untersuchungen von Lloyd (1957) ergaben auch an einzelnen, monosynaptisch aktivierten **Motoneuronen** ähnliche Frequenzkennlinien wie bei den vorliegenden Experimenten an **Renshaw-Zellen**: Nach Umrechnung der Entladungsindices verschiedener Motoneurone aus der Abb. 3 von Lloyd ergeben sich sowohl Frequenzkennlinien mit Sättigung als auch mit Maximum.

Die Ursache dafür, daß die statischen Frequenzkennlinien bei höheren Reizfrequenzen nicht mehr linear verlaufen, müßte wegen des linearen Anstiegs der Strom-Frequenz-Beziehung in einer Besonderheit der synaptischen Übertragung liegen. Cleveland et al. (1981) vermuten anhand eines Membranmodells der Renshaw-Zelle, daß die Ursache der Nichtlinearität in dem Zusammenwir-

ken mehrerer Synapsen an der Renshaw-Zell-Membran begründet ist. Das lineare Anwachsen der Entladungsfrequenz der Renshaw-Zellen mit zunehmendem Antrieb der Motoneurone, wie es in Abb. 2 vorausgesetzt ist, trifft bei statischen Entladungsfrequenzen also nur für niedrige Reizfrequenzen zu.

4.2.2 Dynamische Eigenschaften

Bei Reizfolgen, deren Frequenz größer als 3 Hz ist, werden dynamische Eigenschaften der Renshaw-Zell-Entladungscharakteristik erkennbar: Die Renshaw-Zellen antworten auf den Beginn einer Reizfolge mit einem plötzlichen Anstieg der Entladungsfrequenz und zeigen einen nachfolgenden, annähernd exponentiellen Adaptationsverlauf auf eine niedrigere, konstante Entladungsfrequenz. Die Charakterisierung der Adaptation durch Zeitkonstanten erfolgte in den vorliegenden Experimenten unter der Bedingung von minimaler oder verminderter Konvergenz aktiver α-Axone auf die Renshaw-Zellen.
Die schnelle Zeitkonstante, die mit der Reizfrequenz abnimmt, beträgt über alle Reizfrequenzen gemittelt ca. 160 ms, die langsame, von der Reizfrequenz unabhängige Zeitkonstante ca. 1,5 s. Diese Ergebnisse stimmen gut überein mit denen bei maximaler Konvergenz aktiver α-Axone (Cleveland, 1980, seine Abb. 30).
Die antidrome Hemmung spinaler α-Motoneurone nimmt mit der Zeit nach Beginn einer Reizfolge an der Ventralwurzel annähernd exponentiell ab, die Zeitkonstanten und deren Beziehung zur

Reizfrequenz stimmen ebenfalls überein mit den vorliegenden Ergebnissen (vgl. Cleveland & Ross, 1981; Sawicki, 1984).
Bei isolierten Membranen, die Acetylcholin-Rezeptoren enthalten, führt eine verlängerte Applikation von Acetylcholin (vergleichbar mit den Reizperioden von 4-5s der vorliegenden Experimente) zu einer zeitabhängigen, reversiblen Abnahme der Acetylcholin-bedingten Potentialänderung über der Membran. Diese Desensibilisierung von Acetylcholin-Rezeptoren zeichnet sich - wie die Adaptation der Renshaw-Zell-Aktivität - durch eine schnelle Zeitkonstante zwischen 0,01 und 0,5s und eine langsame zwischen 10 und 100s aus (Übersicht bei Changeux,1984).

Bestimmt man bei den vorliegenden Experimenten die Entladungsfrequenz der Renshaw-Zelle kurz nach Beginn einer Reizfolge (z.B. nach 50 ms) und ermittelt dafür die Frequenzkennlinie, so zeigt diese keine so ausgeprägte Sättigung wie die statischen Frequenzkennlinien. D.h.,bei kurzfristiger Aktivierung von α-Motoneuronen (< 100 ms) kann die Renshaw-Zelle auch noch Motoneuronentladungen hoher Frequenz folgen.

4.2.3 Funktionelle Bedeutung

Unter der Voraussetzung, daß die rekurrente Hemmung der α-Motoneurone ein der Entladungscharakteristik der Renshaw-Zellen vergleichbares Verhalten zeigt (Granit & Renkin, 1961; Cleveland et al., 1981; Sawicki, 1984), kommt den statischen Eigenschaften der Renshaw-Zellen eine funktionelle Bedeutung

bei niedrigen Frequenzen der α-Motoneuronentladungen zu, wie sie bei tonischen Willkürkontraktionen oder tonischen Dehnungsreflexen vorkommen: Im Frequenzbereich der α-Motoneurone zwischen ca. 6 und 35 Hz ergibt sich eine nahezu lineare Zunahme der rekurrenten Hemmung mit steigender Motoneuronaktivität.

Auf Grund ihrer dynamischen Eigenschaften können die Renshaw-Zellen kurzfristigen Motoneuronentladungen hoher Frequenz gut folgen. Daher ist ihre funktionelle Bedeutung im Zusammenhang mit ballistischen Bewegungen zu sehen, bei denen kurz andauernde Motoneuronentladungen (< 100 ms) hoher Frequenz (> 35 Hz) vorkommen.

4.3 Vergleich von synchroner und asynchroner Reizung

Wenn mehrere dünne Ventralwurzelfilamente asynchron gereizt wurden, ergaben sich ebenfalls statische Frequenzkennlinien mit Sättigungscharakteristik (Abb. 17).
Bei synchroner oder asynchroner Reizung derselben Ventralwurzelfilamente mit gleichen mittleren Frequenzen ist die Entladungsfrequenz der Renshaw-Zelle ungefähr gleich. Auch wenn verschiedene Reizkombinationen mit gleicher mittlerer Frequenz gewählt wurden, sind die resultierenden Entladungsfrequenzen etwa gleich. D.h., für die statische Renshaw-Zell-Antwort ist offensichtlich die mittlere Frequenz der Entladungen der α-Motoneurone entscheidend und nicht deren Momentanfrequenz.

Schon bei geringer Zunahme der Anzahl aktiver konvergierender α-Axone gegenüber dem funktionellen Minimum tritt bei Reizfrequenzen über 2 Hz eine Interaktion der synaptischen Erregungsprozesse auf, die zu einer Okklusion führt (Abb. 18). Diese Interaktion ist nur abhängig von der mittleren Reizfrequenz, nicht aber von synchroner oder asynchroner Reizung der α-Axone. Da die Okklusion einerseits von der Reizfrequenz abhängig ist, aber andererseits nicht vom Synchronisationsgrad der Reize (trotz unterschiedlicher Momentanfrequenzen), könnte man folgern, daß eine synchrone Reizung nicht einer synchronen Aktivierung entsprechen muß.

Geht man bei den nicht- myelinisierten rekurrenten Axonkollateralen der α-Motoneurone von einem Faserdurchmesser von 1 µm aus (Cullheim & Kellerth, 1978a), dann resultiert daraus eine Fortleitungsgeschwindigkeit von ca. 1 m/s. Bei einer maximalen Entfernung der Synapsen vom Zellkörper der Motoneurone von 1 mm (Cullheim & Kellerth, 1978b) kann die zeitliche Verzerrung der Renshaw-Zell-Erregung durch unterschiedliche Entfernung der Synapsen, die auf eine Renshaw-Zelle gerichtet sind, höchstens 1 ms betragen.

Die Latenzen der ersten Renshaw-Zell-Entladungen bei minimaler Konvergenz konnten aber schon bei einer Zelle bei einer Reizfrequenz von 1 Hz zwischen 2 und 8 ms variieren, bei höheren Frequenzen bis zu 30 ms (vgl. Abb. 28). Diese zeitliche Verzerrung der Renshaw-Zell-Erregung führt zwangsläufig dazu, daß die Zelle nicht zwischen synchroner und asynchroner Reizung differenzieren kann.

Bedingt durch die Latenzfluktuationen der Renshaw-Zell-Entladungen entstehen auch die resultierenden rekurrenten IPSP's der Motoneurone zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Die Latenzfluktuationen, die besonders groß sind im Bereich der physiologischen Entladungsfrequenzen der α-Motoneurone bei tonischen Muskelkontraktionen (6 - 35 Hz), können somit zur Desynchronisation (Dekorrelation) von Entladungen verschiedener motorischer Einheiten eines Muskels beitragen (Gel'fand et al., 1963, 1964; Windhorst et al., 1978; Adam et al., 1978). Die Desynchronisation wiederum kann bei Rekrutierung vieler zu einem Muskel gehöriger Motoneurone eine langsame, glatte Kontraktion begünstigen.

4.4 Aktivierung von Renshaw-Zellen durch große und kleine α-Motoneurone

Die Langmuir-Funktion (s. Kap. 3.1.2, Gl.1), die auf dem Membranmodell der Renshaw-Zelle basiert (Cleveland et al.,1981), konnte i.a. gut an die gemessenen Werte der statischen Frequenzkennlinien bei Reizung eines großen Teils der Ventralwurzel angepaßt werden.
Bei den vorliegenden Versuchen, in denen die Renshaw-Zellen durch Reizung weniger α-Axone aktiviert wurden (FI (1 Hz) lag zwischen 0,9 und 2,6 Imp/Reiz), konnte allerdings nur bei 9 von 19 Zellen eine gute Anpassung dieser Funktion erzielt werden (Beispiel in Abb. 10). Bei den anderen Zellen gibt die Glei-

chung 2 (Kap. 3.2.1), die sich exponentiell der Sättigung nähert, eine bessere Beschreibung der Meßwerte (Beispiel in Abb. 11). Bei Reizung dünner Ventralwurzelfilamente zeichnen sich die Frequenzkennlinien der Renshaw-Zellen also auch durch eine Sättigungscharakteristik aus, zeigen aber im Unterschied zu denen bei maximaler Konvergenz keinen einheitlichen Verlauf. Da die dünnen Ventralwurzelfilamente nur wenige Motoraxone enthalten können, ist es wahrscheinlich, daß sie in den verschiedenen Experimenten mal überwiegend von großen, mal überwiegend von kleinen Motoneuronen stammten. Eine mögliche Erklärung der unterschiedlichen Sättigungscharakteristik der statischen Frequenzkennlinien der Renshaw-Zellen wäre demnach eine unterschiedliche synaptische Aktivierung der Renshaw-Zellen von großen und kleinen Motoneuronen.
Bei Reizung vieler α-Axone werden dagegen verschieden große Motoneurone gleichzeitig aktiviert und eine möglicherweise unterschiedliche synaptische Aktivierung wird von der Zelle gemittelt.
In der Literatur findet man widersprüchliche Aussagen über die Effektivität der Renshaw-Zell-Aktivierung von großen und kleinen Motoneuronen:
Elektrophysiologische Meßergebnisse von Renshaw (1946), Eccles et al. (1954) und Ryall et al. (1972) zeigen, daß erst relativ große monosynaptische Reflexentladungen der α-Motoneurone - d.h. Rekrutierung der größeren Motoneurone - zu Entladungen einer Renshaw-Zelle führen können. Für diese Ergebnisse sprechen auch morphologische Untersuchungen von Cullheim & Kellerth (1978c), die bei den Axonkollateralen der großen Moto-

neurone des M. triceps surae eine größere Anzahl Synapsen fanden als bei denen der kleinen Motoneurone dieses Muskels. Gegen diese Ergebnisse sprechen aber Untersuchungen von Ross et al. (1972), Kato & Fukushima (1974) und Hultborn et al. (1979b): Die Abhängigkeit der Anzahl der Renshaw-Zell-Entladungen von der Größe des monsynaptischen Reflexes zeigte, daß verschiedene Renshaw-Zellen überwiegend von großen oder überwiegend von kleinen Motoneuronen angetrieben werden können, aber eine Renshaw-Zell-Population im Mittel einen gleich starken Antrieb von großen und kleinen Motoneuronen erhält. Gegen diese Ergebnisse spricht allerdings, daß die Größe des monosynaptischen Reflexes nicht linear mit der Anzahl der rekrutierten Motoneurone zunimmt (größere Motoneurone tragen mehr zur Reflexhöhe bei als kleinere), und daß die Anzahl der Renshaw-Zell-Entladungen nicht linear steigt mit zunehmender Aktivierung der Renshaw-Zelle (bei höherer Aktivität tritt eine Sättigung der Entladungen ein).

Zur Klärung, ob die Renshaw-Zellen nun tatsächlich von großen und kleinen Motoneuronen unterschiedlich aktiviert werden, müßten genauere Messungen von Antworteigenschaften der Renshaw-Zellen bei Reizung identifizierter großer und kleiner Motoneurone vorgenommen werden. Solange diese nicht vorliegen, bleibt offen, ob die Aktivierung kleiner und großer Motoneurone zu unterschiedlichen statischen Frequenzkenlinien der Renshaw-Zellen führen kann, oder ob diese evtl. durch unterschiedliche supraspinale Einflüsse zustande kommen.

In den vorliegenden Experimenten wurden Renshaw-Zellen untersucht, die ihren Antrieb von einer ausgewählten Gruppe von Motoneuronen der proximalen Muskulatur (Position der Arme und Beine) erhielten. Die meisten Untersuchungen an Renshaw-Zellen erfolgten unter solchen Bedingungen, allerdings zeigen diese Motoneurone i.a. ein anderes Frequenzverhalten als die Motoneurone der distalen Muskulatur (Fingerbewegung): es scheint, als ob die Kraftabstufung der kleineren, distalen Muskeln in erster Linie durch Frequenzmodulation der α-Motoneurone erfolgt, die der größeren, proximalen Muskeln dagegen durch Rekrutierung von α-Motoneuronen (Übersicht bei Baldissera et al., 1981).

Es wäre deshalb interessant zu wissen, ob es Unterschiede in der Aktivierung von Renshaw-Zellen bzw. der rekurrenten Hemmung von Motoneuronen der proximalen Muskulatur und der distalen Muskulatur gibt.

4.5 Sicherheitsfaktor der synaptischen Erregung der Renshaw-Zellen durch α-Motoneurone

Die Eingangs-Ausgangsbeziehungen von Renshaw-Zellen bei Reizung einzelner oder weniger Motoneurone haben die Effektivität der Kopplung von Motoneuronen und Renshaw-Zellen gezeigt. Zusätzliche Untersuchungen mit hochwirksamen Blockern cholinerger Rezeptoren (DHβE oder MEC) erlauben weitere Aussagen über den Sicherheitsfaktor der synaptischen Übertragung.

DHβE/MEC vermindern sowohl bei Reizung vieler als auch bei Reizung weniger α-Axone den Entladungsindex der Renshaw-Zellen. Zu einer vollständigen Blockade der Entladungen kann es allerdings erst bei Reizfrequenzen > 30 Hz kommen. Durch Erhöhung der Dosierung auf mehr als 2 mg/kg DHβE bzw. 5 mg/kg MEC wird keine zusätzliche Wirkung der Blocker erkennbar.

Die Wirkung der Blocker scheint u.a. von der momentanen Acetylcholin-Konzentration an der subsynaptischen Membran abhängig zu sein, da diese Wirkung

1. mit zunehmender Frequenz der gereizten α-Axone zunimmt (Frequenz-Zunahme bedeutet Anstieg der Acetylcholin-Konzentration/Zeiteinheit) und
2. bei Reizung vieler α-Axone (≙ größerer Acetylcholin-Konzentration) am größten ist, bei Reizung eines funktionellen Minimums an Motoraxonen (geringere Acetylcholin-Konzentration) dagegen nicht mehr nachweisbar ist.

Nach Kriterien, die Peper et al. (1982) für einen Blocker aufführen, könnten demnach DHβE und MEC echte Rezeptor-Blocker sein. DHβE/MEC werden zwar in der Literatur immer als Blocker bezeich-

net, es fehlt jedoch bis jetzt ein Nachweis dafür. Untersuchungen von Peper bezüglich der Blocker-Eigenschaften von DHβE stehen noch aus.

Es stellt sich nun die Frage, warum unabhängig von der Konvergenz aktiver α-Axone bei Reizfrequenzen < 30 Hz keine vollständige Blockade der Renshaw-Zell-Entladungen erzielt werden kann. Die Membrankanäle werden durch Anlagerung von Acetylcholin an die entsprechenden Rezeptoren in der Renshaw-Zell-Membran geöffnet. Durch die Bildung eines Rezeptor-Blocker-Komplexes würden Potentialänderungen über der Membran verhindert.
Nach Peper et al. (1982) kann ein Rezeptor-Blocker-Komplex entweder am geschlossenen oder am offenen Membrankanal entstehen. Falls nun der Rezeptor-DHβE-Komplex nur am offenen Membrankanal gebildet wird, und falls die Bildung dieses Komplexes nur relativ langsam erfolgt im Vergleich zur Dauer einer überschwelligen Potentialänderung, dürfte es nicht zu einer vollständigen Blockade der Renshaw-Zell-Entladungen kommen.
Mit zunehmender Reizdauer und Reizfrequenz der Motoraxone würde jedoch der Effekt von DHβE oder MEC auch nur dann zunehmen, wenn die Dissoziation des Rezeptor-DHβE-Komplexes länger dauert, als das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Reizen. Dies würde die Anzahl der blockierten Membrankanäle im Verlauf einer Reizperiode immer mehr erhöhen und mit zunehmender Reizfrequenz immer schneller ablaufen, so daß Acetylcholin schließlich gar nicht mehr zu Potentialänderungen führen könnte.

Eine starke Reduzierung der Zahl der Acetylcholin-Rezeptoren,

entweder durch zugeführte Blocker oder durch Erkrankungen wie z.B. die Myasthenia gravis, führt also nur unter bestimmten Bedingungen zu einer vollständigen Blockade der cholinergen Erregungsübertragung. Bei der Myasthenia gravis wird bei 80 % Blockade der Rezeptoren die Amplitude der Miniatur-Endplattenpotentiale nur um 50 % verringert (Quastel & Pennfather, 1983).

Wenn die Erklärung der Wirkungsweise von DHßE richtig ist, muß man annehmen, daß die synaptische Übertragung sowohl vom Motoneuron auf den Muskel als auch von den rekurrenten Axonkollateralen auf die Renshaw-Zellen einen hohen Sicherheitsfaktor hat.

4.6 Erregung der Renshaw-Zellen unter Ausschluß der α-Motoneurone?

Renshaw-Zellen erhalten einen großen Teil ihres Antriebs über rekurrente Axonkollateralen der α-Motoneurone (Abb.31), werden aber auch über segmentale Afferenzen beeinflußt - möglicherweise unter Umgehung der Motoneurone (Übersicht bei Baldissera et al., 1981).

Die Erregung der Renshaw-Zellen wird nur dann als eine Folge der Motoneuronaktivität angesehen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (Haase et al., 1975):

1. Die Latenz der Erregungsübertragung von Motoneuronen auf Renshaw-Zellen darf 2 ms nicht überschreiten. Dies ist die größte in der Literatur beschriebene Verzögerung der monosynaptischen Übertragung von rekurrenten Axonkollateralen

auf Renshaw-Zellen (Eccles et al., 1954; Renshaw, 1946).

2. Die Applikation cholinerger Blocker, z.B. DHßE, muß auch bei orthodromer Aktivierung von Renshaw-Zellen zur Verminderung der Renshaw-Zell-Entladungen führen.
3. Die Aktivität von Renshaw-Zellen und Motoneuronen muß sich gleichsinnig ändern.

Weil diese Kriterien bei der Aktivierung von Renshaw-Zellen durch Reizung der Dorsalwurzeln, cutaner oder hochschwelliger Afferenzen nicht erfüllt waren (Curtis & Ryall, 1966c; Ryall & Piercy, 1971; Piercy & Goldfarb, 1974), folgerten diese Autoren, daß die Motoneuronaktivität nur teilweise oder gar nicht für die Erregung von Renshaw-Zellen notwendig ist. Aus dem Auftreten längerer Latenzen als 2 ms schlossen die Autoren auf eine polysynaptische Aktivierung der Renshaw-Zellen über Interneurone und Motoneurone; eine fehlende DHßE-Wirkung wurde auf eine indirekte Aktivierung über Interneurone unter Umgehung der Motoneurone zurückgeführt (unterbrochene Linie in Abb. 31).

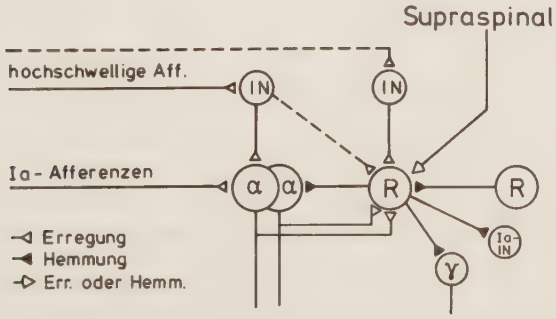


Abb. 31 Erregende und hemmende Einflüsse auf Renshaw-Zellen

R: Renshaw-Zelle, α,γ: α, γ-Motoneurone, IN: Interneurone
Die unterbrochenen Linien sind hypothetische Bahnen.

Andererseits konnten Haase & Vogel (1971a) bei Reizung niedrigschwelliger Muskelafferenzen (orthodrome Erregung der Renshaw-Zelle) durch DHßE-Gabe nachweisen, daß die Renshaw-Zell-Aktivität eine Folge der Motoneuronaktivität ist.

Auf Grund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellt es sich jedoch heraus, daß lange Latenzen und fehlende DHßE-Wirkung keine Aussage darüber gestatten, ob die Renshaw-Zellen unter Ausschluß der α-Motoneurone aktiviert werden können:

1. Die Latenzen der Erregungsübertragung von rekurrenten Axonkollateralen auf Renshaw-Zellen sind abhängig von der Konvergenz aktiver Motoraxone und deren Entladungsfrequenz. Bei minimaler Konvergenz und einer Reizfrequenz von 1 Hz können die Latenzen zwischen 2,0 und 8 ms variieren, bei höheren Frequenzen kommen Latenzen bis zu 30 ms vor (Abb. 27).
2. Abb. 21 zeigt, daß die Wirkung von DHßE auf den Entladungsindex von Renshaw-Zellen (FI(1 Hz)) nicht mehr nachweisbar ist, wenn die Zelle entweder durch ein funktionelles Minimum an Motoraxonen erregt wird oder die Motoraxone asynchron gereizt werden. (Eine asynchrone Rekrutierung von α-Motoneuronen kommt z.B. bei Reizung hochschwelliger Afferenzen vor; vgl. Lloyd, 1943, seine Abb. 5.)

Werden Renshaw-Zellen als Folge einer Aktivierung supraspinaler Zentren erregt, können demnach lange Latenzen und fehlende DHßE-Wirkung ebenfalls keine sicheren Kriterien bilden für die Erregung der Renshaw-Zellen unter Ausschluß der α-Motoneurone.

Die annähernd gleichstarke Blockade der Renshaw-Zell-Aktivität durch DHßE/MEC könnte auch Ursache dafür sein, daß sich das Entladungsmuster rekrutierter α-Motoneurone nach Gabe von DHßE kaum ändert: Wuchterer et al. (1978) haben Motoneurone durch sinusförmige Muskellängenänderungen aktiviert und fanden nach Applikation von DHßE (1 mg/kg) bzw. MEC (3-4 mg/kg) nur eine geringe Zunahme der Motoneuronaktivität, d.h., die rekurrente Hemmung wurde durch DHßE kaum vermindert.
Kernan & Lampard (1967) haben bei tonischer α-Motoneuronaktivität durch asynchrone Reizung von Muskelafferenzen ebenfalls keine Änderung der Aktivität nach DHßE gefunden. Daraus schlossen die Autoren, daß die rekurrente Hemmung nicht zur Limitierung der Motoneuron-Entladungsfrequenz beiträgt.
Diese Ergebnisse verdeutlichen, daß die Wirkung eines Pharmakons vom Zustand des Systems abhängt und somit DHßE und MEC nur bedingt zur Klärung der Funktion der rekurrenten Hemmung beitragen können.

5. Zusammenfassung

1. Es wurden Interneurone im Vorderhorn des Rückenmarks der Katze untersucht, die über rekurrente Axonkollateralen der α-Motoneurone synaptisch erregt werden. Diese sog. Renshaw-Zellen vermitteln eine Rückkopplung vom Ausgang des motorischen Systems auf die Motoneurone zurück.
   Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Beschreibung der statischen und dynamischen Antworteigenschaften dieser Interneurone unter Reizbedingungen, die weitgehend einer physiologischen Aktivität der α-Motoneurone entsprechen. Durch neuropharmakologische Untersuchungen mit Blokkern cholinerger Rezeptoren wurde der Sicherheitsfaktor der synaptischen Übertragung auf die Renshaw-Zellen bei diesem annähernd physiologischen Antrieb erfaßt.

2. Bei dezerebrierten, anästhesiefreien Katzen wurden die Renshaw-Zellen entweder durch synchrone elektrische Reizung weniger Motoraxone in dünnen Ventralwurzelfilamenten der VW L7 oder durch asynchrone Reizung mehrerer dieser Filamente erregt. Die Aktionspotentiale einzelner Renshaw-Zellen wurden mit Mikroelektroden extrazellulär abgeleitet. Gemessen wurde die Anzahl der Aktionspotentiale pro Reiz (Entladungsindex) in Abhängigkeit von der Frequenz der Reizimpulsfolgen (0,2 - 100 Hz).

3. Bei synchroner Reizung weniger α-Axone antworten die Renshaw-Zellen auf den Beginn einer Reizfolge mit einem plötz-

lichen Anstieg des Entladungsindex und zeigen bei Reizfrequenzen über 3 Hz einen nachfolgenden, annähernd exponentiellen Adaptationsverlauf auf einen niedrigeren, kostanten Wert. Der Zeitverlauf der Adptation wird bei allen Zellen durch eine schnelle Zeitkonstante bestimmt, die mit zunehmender Reizfrequenz abnimmt und im Mittel etwa 0,16 s beträgt. Bei 2/3 der untersuchten Zellen ist zusätzlich eine langsame Zeitkonstante von 1,5 s erkennbar, die unabhängig von der Reizfrequenz ist.

4. Die statische Entladungsfrequenz einer Renshaw-Zelle nimmt bei synchroner Reizung weniger α-Axone bis ca. 10 - 30 Hz etwa linear zu und nähert sich bei höheren Reizfrequenzen einem Sättigungswert.
   Bei asynchroner Reizung von drei Ventralwurzelfilamenten mit unterschiedlichen Reizfrequenzen ergibt sich ein Entladungsmuster, das annähernd dem mehrerer, asynchron rekrutierter Motoneurone entspricht. Auch unter diesen Bedingungen zeichnen sich die statischen Frequenzkennlinien durch eine Sättigungscharakteristik aus. Die statischen Entladungsfrequenzen einer Renshaw-Zelle sind bei synchroner und asynchroner Reizung derselben Ventralwurzelfilamente mit gleicher mittlerer Frequenz gleich groß.

5. Bei Reizfrequenzen über 2 Hz tritt bei Aktivierung weniger α-Axone eine Okklusion der Renshaw-Zell-Aktivität auf, die mit steigender Reizfrequenz zunimmt. Die Okklusion ist unabhängig davon, ob die α-Axone synchron oder asynchron gereizt werden.

6. Die Latenzen der ersten Renshaw-Zell-Entladungen bei Reizung weniger α-Axone bei 1 Hz können schon bei einer Zelle zwischen 2 und 8 ms variieren. Bei höheren Reizfrequenzen können die Latenzen bis auf 30 ms zunehmen.

7. Für niedrige Motoneuronfrequenzen, wie sie bei tonischen Willkürkontraktionen und Dehnungsreflexen vorkommen (6 - 35 Hz), wird eine funktionelle Bedeutung der statischen Eigenschaften der Renshaw-Zelle diskutiert. Den dynamischen Eigenschaften der Renshaw-Zelle wird dagegen eine funktionelle Bedeutung bei kurz andauernden (< 100 ms) Motoneuron-Entladungen höherer Frequenz (bis zu 100 Hz) zugeschrieben, wie sie bei ballistischen Bewegungen vorkommen.

8. Die großen Latenzfluktuationen im Bereich physiologischer Entladungsfrequenzen der α-Motoneurone bei tonischen Muskelkontraktionen führen möglicherweise zur Desynchronisation von Entladungen verschiedener motorischer Einheiten eines Muskels. Bei Rekrutierung vieler zu einem Muskel gehöriger Motoneurone kann dies eine langsame, glatte Kontraktion begünstigen.

9. Applikation von Blockern nikotinartiger Acetylcholin-Rezeptoren (DHβE/MEC) führt zu einer Verminderung des Entladungsindex, aber unabhängig von der Zahl aktivierter α-Axone nie zu einer vollständigen Blockade. Bei Reizung eines funktionellen Minimums an Motoraxonen ist die Wirkung der

Blocker nicht mehr nachweisbar, ebensowenig bei asynchroner Reizung mehrerer α-Axone.
Dies zeigt den hohen Sicherheitsfaktor der synaptischen Übertragung von rekurrenten Kollateralen der α-Motoneurone auf eine Renshaw-Zelle.
Die Blocker scheinen aber wegen ihrer Wirkungsweise nur bedingt geeignet zur Klärung der Funktion der rekurrenten Hemmung und zur Klärung der Frage, ob die Erregung von Renshaw-Zellen unter Ausschluß der α-Motoneurone stattfinden kann.

6. Literaturverzeichnis

Adam, D., Windhorst, U., Inbar, G.F.: The effects of recurrent inhibition on the cross-correlated firing pattern of motoneurones. Biol. Cybernetics 29, 229-235 (1978)

Adrian, E.D., Bronk, D.W.: The discharge of impulses in motor nerve fibres. II The frequency of discharges in reflex and voluntary contractions. J. Physiol. (Lond.) 67, 119-151 (1929)

Baldissera, F., Hultborn, H., Illert, M.: Integration in spinal neuronal systems. In: Brooks, V.B. (ed.): Motor Control, Handbook of Physiology, Sect. 1, vol. II. American Physiology Society, Bethesda, pp. 509-595 (1981)

Bellemare, F., Woods, J.J., Johanson, R., Bigland-Ritchie, B.: Motor-unit discharge rates in maximal voluntary contractions of three human muscles. J. Neurophysiol. 50, 1380-1392 (1983)

Bigland, B., Lippold, O.C.J.: Motor unit activity in voluntary contraction of human muscle. J. Physiol. (Lond.) 125, 322-335, (1954)

Brooks, V.B.: Contrast and stability in the nervous system. Trans. N. Y. Acad. Sci. 21, 387-394 (1959)

- Wilson, V.J.: Recurrent inhibition in the cat's spinal cord. J. Physiol. (Lond.) 146, 380-391 (1959)

Changeux, J.-P., Devillers-Thiéry, A., Chemouilli, P.: Acetylcholine receptor: an allosteric protein. Science, 225, 1335-1345, (1984)

Cleveland, S.: Verarbeitung spinal-motorischer Ausgangssignale durch die Renshaw-Zellen. Habilitationsschrift, Düsseldorf (1980)

- Kuschmierz, A., Ross, H.-G.: Static input-output relations in the spinal recurrent inhibitory pathway. Biol. Cybernetics 40, 223-231 (1981)

- Ross, H.-G.: Antidromic inhibition of spinal motoneurons reflects the response properties of Renshaw cells. Pflügers Arch. 389, R 33 (1981)

Coombs, J.S., Curtis, D.R., Fatt, P.: The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. J. Physiol. (Lond.) 130, 326-373 (1955)

Cullheim, S., Kellerth, J.-O.: A morphological study of the axon collaterals of cat sciatic α-motoneurones after intracellular staining with horseradish peroxidase. J. comp. Neurol. 178, 537-558 (1978a)

-- A morphological study of the axons and recurrent axon collaterals of cat α-motoneurones supplying different hind-limb muscles. J. Physiol. (Lond.) 281, 285-299 (1978b)

-- A morphological study of the axons and recurrent axon collaterals of cat α-motoneurones supplying different functional types of muscle unit. J. Physiol. (Lond.) 281, 301-313 (1978c)

-- Two kinds of recurrent inhibition of cat spinal α-motoneurones as differentiated pharmacologically. J.Physiol. (Lond.) 312, 209-224 (1981)

Curtis, D.R., Duggan, A.W.: On the existence of Renshaw-cells. Brain Res. 15, 597-599 (1969)

- Eccles, R.M.: The excitation of Renshaw cells by pharmacological agents applied electrophoretically. J. Physiol. (Lond.) 141, 435-445 (1958)

- Game, C.J.A., Lodge, D., McCulloch, R.M.: A pharmacological study of Renshaw cell inhibition. J. Physiol. (Lond.) 258, 227-242 (1976)

- Phillis, J.W., Watkins, J.C.: Cholinergic and non-cholinergic transmission in the spinal cord. J. Physiol. (Lond.) 158, 296-323 (1961)

- Ryall, R.W.: The excitation of Renshaw cells by cholinomimetics. Exp. Brain Res. 2, 49-65 (1966a)

- Ryall, R.W.: The acetylcholine receptors of Renshaw cells. Exp. Brain Res. 2, 66-80 (1966b)

- Ryall,R.W.: The synaptic excitation of Renshaw cells. Exp. Brain Res. 2, 81-96 (1966c)

De Luca, C. J., Le Fever, R.S., McCue, M.P., Xenakis, A.P.: Behaviour of human motor units in different muscles during linearly varying contractions. J. Physiol. (Lond.) 329, 113-128, (1982)

Denny-Brown, D.: On the nature of postural reflexes. Proc. Roy. Soc. B 194, 252-301 (1929)

Desmedt, J.E., Godaux, E.: Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. J. Physiol. (Lond.) 264, 673-693 (1977)

Draper, N.R., Smith, H.: Applied regression analysis. J. Wiley & Sons, New York (1966)

Eccles, J.C., Eccles, R.M., Fatt, P.: Pharmacological investigations on a central synapse operated by acetylcholine. J. Physiol. (Lond.) 131, 154-169 (1956)

- Eccles, R.M., Iggo, A., Ito, M.: Distribution of recurrent inhibition among motoneurones. J. Physiol. (Lond.) 159, 479-499 (1961a)

- Eccles, R.M., Iggo, A., Lundberg, A.: Electrophysiological investigations on Renshaw cells. J. Physiol. (Lond.) 159, 461-478 (1961b)

- Fatt, P., Koketsu, K.: Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones. J. Physiol. (Lond.) 126, 524-562 (1954)

Freund, H.-J.: Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. Physiol. Rev. 63, 387-436, (1983)

Gel'fand, I.M., Gurfinkel, V.S., Kots, Ya.M., Tsetlin, M.L., Shik, M.L.: Synchronization of motor units and associated model concepts. Biofizika 8, 475-486 (1963)

- Gurfinkel, V.S., Kots, Ya.M., Krinskii, V.I., Tsetlin, M.L., Shik, M.L.: Biophysics of systems and mathematical models. Investigations of postural activity.
Biofizika 9, 710-717 (1964)

Granit, R.: The basis of motor control.
London: Academic Press (1970)

- Kernell, D., Shortess, G.K.: Quantitative aspects of repetitive firing of mammalian motoneurones, caused by injected currents. J. Physiol. (Lond.) 168, 911-931 (1963)

- Renkin, B.: Net depolarisation and discharge rate of motoneurones, as measured by recurrent inhibition.
J. Physiol. (Lond.) 158, 461-475 (1961)

Gydikov, A., Kosarov, D.: Some features of different motor units in human biceps brachii. Pflügers Arch. 347, 75-88 (1974)

Haase, J.: Die Transformation des Entladungsmusters der Renshaw-Zellen bei tetanischer antidromer Reizung.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 276, 471-480 (1963)

- Cleveland, S., Ross, H.-G.: Problems of postsynaptic autogenous and recurrent inhibition in the mammalian spinal cord. Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 73, 73-129 (1975)

- van der Meulen, J.P.: Die spezifische Wirkung der Chloralose auf die rekurrente Inhibition tonischer Motoneurone.
Pflügers Arch. 274, 272-280 (1961)

- Vogel, B.: Die Erregung der Renshaw-Zellen durch reflektorische Entladungen der α-Motoneurone. Pflügers Arch. 325, 14-27 (1971a)

- Vogel, B.: Direkte und indirekte Wirkungen supraspinaler Reizungen auf Renshaw-Zellen. Pflügers Arch. 325 334-346 (1971b)

Headley, P.M., Lodge, D., Biscoe, T.J.: Acetylcholine receptors on Renshaw cells of the rat. Eur. J. Pharmac. 30, 252-259 (1975)

Hultborn H., Jankowska, E., Lindström, S.: Recurrent inhibition of interneurones monosynaptically activated from group Ia-afferents. J. Physiol. (Lond.) 215, 613-636 (1971)

- Lindström, S., Wigström, H.: On the function of recurrent inhibition in the spinal cord. Exp. Brain Res. 37, 399-403 (1979a)

- Pierrot-Deseilligny, E.: Input-output relations in the pathway of recurrent inhibition to motoneurones in the cat. J. Physiol. (Lond.) 297, 267-287 (1979)

- Pierrot-Deseilligny, E., Wigström, H.: Recurrent inhibition and after hyperpolarisation following motoneuronal discharge in the cat. J. Physiol. (Lond.) 297, 253-266 (1979b)

Kato, M., Fukushima, K.: Effect of differential blocking of motor axons on antidromic activation of Renshaw cells in the cat. Exp. Brain Res. 20, 135-143 (1974)

Kernell, D.: Motoneurone properties and motor control. Control of posture and locomotion; Stein, R.B. et al. 19-28 (1973)

van Keulen, L.C.M.: Relations between individual motoneurons and individual Renshaw cells.
Neurosci. Lett. suppl. 3. S 313 (1979)

- Autogenic recurrent inhibition of individual spinal motoneurons of the cat. Neurosci. Lett. 21, 297-300 (1981)

Kranz, H., Baumgartner, G.: Human α-motoneuron discharge, a statistical analysis. Brain Res. 67, 324-329 (1974)

Kukulka, C.G., Clamann, H.P.: Comparison of the recruitment and discharge properties of motor units in human brachial biceps and adductor pollicis during isometric contractions. Brain Res. 219, 45-56 (1981)

Kuno, M., Rudomin, P.: The release of acetylcholine from the spinal cord by antidromic stimulation of motor nerves.
J. Physiol. (Lond.) 187, 177-193 (1966)

Kuschmierz, A.: Statische und dynamische Eigenschaften der Renshaw-Zellen. Dissertation, Düsseldorf (1980)

Longo, V.G., Martin, W.R., Unna, K.R.: A Pharmacological study on the Renshaw cell. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 129, 61-68 (1960)

Lloyd, D.P.C.: Reflex action in relation to pattern and peripheral source of afferent stimulation.
J. Neurophysiol. 6, 111-119 (1943)

- Monosynaptic reflex response of individual motoneurones as a function of frequency. J. Gen. Physiol. 40, 435-450 (1957)

- McIntyre, A.K.: Monosynaptic reflex response of individual motoneurones. J. Gen. Physiol. 38, 771-787 (1955)

Marsden, C.D., Meadows, J.C., Merton, P.A.: Isolated single motor units in human muscle and their rate of discharge during maximal voluntary effort. J. Physiol. (Lond.) 217, 12 P - 13 P (1971)

Milner-Brown, H.S., Stein, R.B., Yemm, R.: Changes in firing rate of human motor units during linearly changing voluntary contractions. J. Physiol. (Lond.) 230, 371-390 (1973)

Monster, A.W.: Firing rate behaviour of human motor units during isometric voluntary contraction: relation to unit size. Brain Res. 171, 349-354 (1979)

Peper, K., Bradley, R.J., Dreyer, F.: The actylcholine receptor at the neuromuscular junction. Physiol. Rev.4,1271-1340 (1982)

Piercey, M.F., Goldfarb, J.: Discharge pattern of Renshaw cells evoked by volleys in ipsilateral cutaneous and high-threshold muscle afferents and their relationship to reflexes recorded in ventral roots. J. Neurophysiol. 37, 294-302 (1974)

Quastel, D.M.J., Curtis, D.R.: A central action of hemicholinium. Nature (Lond.) 208, 192-194 (1965)

Quastel, D.M.J., Pennfather, P.: Receptor blockade and synaptic function. J Neural Transmission Suppl. 18, 61-81 (1983)

Redman, S.J., Lampard, D.G.: Monosynaptic stochastic stimulation of spinal motoneurones in the cat. Nature 216,921-922 (1967)

- Lampard, D.G., Annal, P.: Monosynaptic stochastic stimulation of cat spinal motoneurones. II Frequency transfer characteristic of tonically discharging motoneurones. J. Neurophysiol. 31. 499-508 (1968)

Renshaw, B.: Central effects of centripetal impulses in axons of spinal ventral roots. J. Neurophysiol. 9, 191-204 (1946)

Ross, H.-G.: Experimentelle Untersuchungen und Modellvorstellungen zur quantitativen Charakterisierung der rekurrenten Inhibition spinaler α-Motoneurone. Habilitationsschrift, Düsseldorf (1976)

- Cleveland, S., Haase, J.: Quantitative relation of Renshaw cell discharges to monosynaptic reflex height. Pflügers Arch. 332, 73-79 (1972)

- Cleveland, S., Haase, J.: Contribution of single motoneurons to Renshaw cell activity. Neurosci. Lett. 1, 105-108 (1975)

- Cleveland, S., Haase, J.: Quantitative relation between discharge frequencies of a Renshaw cell and an intracellularly depolarized motoneuron. Neurosci. Lett. 3,129-132 (1976)

- Thewißen, M., Cleveland, S., Purrmann, J.: Vestibular effects on Renshaw cells. Soc. Neurosci. Abstracts 8, 937 (1982)

Ryall, R.W.: Renshaw cell mediated inhibition of Renshaw cells: patterns of excitation and inhibition from impulses in motor axon collaterals. J. Neurophysiol. 33, 257-270 (1970)

Ryall, R.W.: Cholinergic transmission in the spinal cord. In: Davidoff, R.A. (ed.): Handbook of the Spinal Cord, vol I: Pharmacology; M. Dekker, Inc., New York, Basel, pp. 203-239 (1983)

- Piercey, M.F.: Excitation and inhibition of Renshaw cells by impulses in peripheral afferent nerve fibres. J. Neurophysiol. 34. 242-252 (1971)

- Piercey, M.F., Polosa, C.: Intersegmental and intrasegmental distribution of mutual inhibition of Renshaw cells. J. Neurophysiol. 34, 700-707 (1971)

- Piercey, M.F., Polosa, C., Goldfarb, J.: Excitation of Renshaw cells in relation to orthodromic and antidromic excitation of motoneurones. J. Neurophysiol. 35, 137-148 (1972)

Sawicki, P.: Dynamisches Verhalten der rekurrenten Hemmung monosynaptischer Reflexe. Dissertation, Düsseldorf (1984)

Scheibel, M.E., Scheibel, A.B.: Spinal motoneurons, interneurons and Renshaw cells. A Golgi study. Arch. Ital. Biol. 104, 328-353 (1966)

Stone, C.A., Torchiana, M.L., Navarro, A., Beyer, K.H.: Ganglionic blocking properties of Mecamylamine: a secondary amine. J. Pharmacol.Exptl. Therap. 117, 169-183 (1956)

Tanji, J., Kato, M.: Discharge of single motor units at voluntary contractions. Brain Res. 45, 590-593 (1972)

- Kato, M.: Firing rate of single motor units at voluntary contraction of abductor digiti minimi muscle in man. Exptl. Neurol. 40, 771-783 (1973)

Taylor, A.: The significance of grouping of motor unit activity. J. Physiol. (Lond.) 162, 259-269 (1962)

Thewißen, M.: Einflüsse der vestibulären Bogengangsafferenzen auf die Erregbarkeit der Renshaw-Zellen. Dissertation, Düsseldorf (1985)

Ueki, S., Koketsu; K., Domino, E.F.: Effects of Mecamylamine on the Golgi recurrent collateral-Renshaw-cell synapse in the spinal cord. Exptl. Neurol. 3, 141-148 (1961)

Unna, K., Kniazuk, M., Greslin, J.G.: Pharmacologic action of erythrina alkaloids. I. ß-erythroidine and substances derived from it. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 80, 39-52 (1944)

Windhorst, U., Adam, D., Inbar, G.F.: The effects of recurrent inhibitory feedback in shaping discharge patterns of motoneurones by phasic muscle stretches. Biol. Cybernetics 29, 221-227 (1978)

Wilson, V.J., Talbot, W.H., Diecke, F.P.J.: Distribution of recurrent facilitation and inhibition in cat spinal cord. J. Neurophysiol. 23, 144-153 (1960)

Lebenslauf

	Dagmar Bergmann-Erb
20.4 1955	geboren in Solingen
1961 - 1965	Volksschule in Solingen
1965 - 1974	Gymnasium August-Dicke-Schule in Solingen, Abschluß der Reifeprüfung auf dem mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig
WS 1974/75	Beginn des Biologie-Studiums an der Universtät Düsseldorf
April 1977	Diplom-Vorprüfung in Biologie
März 1981	Diplom-Hauptprüfung in Biologie
1976 - 1980	Studentische Hilfskraft am Institut für Zoologie I, Universität Düsseldorf
SS 1981 bis SS 1985	Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Physiologischen Institut, Abteilung für Neuro- und Sinnesphysiologie, der Universität Düsseldorf. Arbeit an der Dissertation
seit August 1983	verheiratet mit Hans-Peter Erb